Aus der Inneren Abteilung des Städtischen Behring-Krankenhauses
Berlin-Zehlendorf
Ärztlicher Direktor: Professor Dr.med. Fritz A. P e z o l d

Vergleichende Untersuchungen über den einphasigen Bromsulphaleintest in der Modifikation nach PEZOLD und den 2-Farbstofftest nach ZIMMER zur Prüfung der exkretorischen Funktion der Leber.

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Gehann Elisabeth
aus Stolpe Kr. Niederbarnim

1965

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547201_0021

Aus der Inneren Abteilung des Städtischen Behring-Krankenhauses
Berlin-Zehlendorf
Ärztlicher Direktor: Professor Dr.med. Fritz A. P e z o l d

Vergleichende Untersuchungen über den einphasigen Bromsulphaleintest in der Modifikation nach PEZOLD und den 2-Farbstofftest nach ZIMMER zur Prüfung der exkretorischen Funktion der Leber.

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Gehann Elisabeth
aus Stolpe Kr. Niederbarnim

Dekan: Professor Dr.med. Adalbert L o e s c h k e

Referent: Professor Dr.med. Fritz A. P e z o l d

Korreferent: Professor Dr.med. Max S c h w a b

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 3. September 1965

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

Vergleichende Untersuchungen über den einphasigen Bromsulphaleintest in der Modifikation nach PEZOLD und den 2-Farbstofftest nach ZILLER zur Prüfung der exkretorischen Funktion der Leber.

Der Farbstoff Bromsulphalein (BSP) eignet sich deshalb besonders zur Prüfung der exkretorischen Funktion der Leber, weil er fast ausschliesslich durch die Leber aus dem Blut eliminiert und über die Gallenwege ausgeschieden wird. Der in einem definierten Zeitintervall post injectionem zu messende Konzentrationsabfall des Farbstoffes im Blutserum kann daher als ein Mass für die Ausscheidungsleistung der Leber gegenüber dieser Substanz gewertet werden.

Seit der Aufnahme des BSP in die Chromodiagnostik der Lebererkrankungen durch ROSENTHAL und WHITE (89) und nach der methodischen Verbesserung des Farbstoffnachweises im Serum (37) ist der BSP-Test durch eine grosse Zahl von Untersuchungen als besonders empfindliche, weitgehend leberspezifische Funktionsprobe fast allgemein bestätigt und anerkannt worden (u.a.6, 9, 32, 45, 47, 48, 57, 62, 69, 79, 8o, 82, 87, 94, 97, 1o3, 1o5).

Es liegt allerdings in der Natur des Nachweisverfahrens, dass der BSP-Test beim Ikterus schon deshalb keine Aussage über die Funktionstüchtigkeit der Leber erlaubt, weil beim Vorliegen einer stärkeren Hyperbilirubinaemie (über 2 mg % (82)) die Genauigkeit der photometrischen BSP-Bestimmung beeinträchtigt wird. Mit entsprechend empfindlichen Spektrophotometern könnte man allerdings die Absorptionsmaxima der beiden Farbstoffe einwandfrei von einander trennen. Aber damit würde die Verwendbarkeit dieses Testes nur auf grössere Kliniken beschränkt bleiben, soweit sie derartig empfindliche Geräte besitzen.

Beim Verschluss der abführenden Gallenwege kommt es auch bei völlig intaktem Leberparenchym zu einem Rückstau des Farbstoffes in das Blut, was eine Leberfunktionsstörung vor-

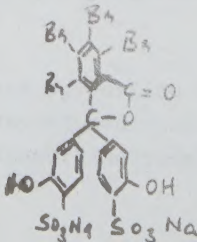
täuschen kann, so dass der BSP-Test zur Differentialdiagnose zwischen hepatozellulärem und mechanischem Ikterus nicht geeignet ist.

PEZOLD und KESSEL (82) und andere Autoren konnten zwar auch in einigen Fällen von bioptisch und histologisch gesicherten Leberparenchymschäden einen normalen Ausfall des BSP-Testes beobachten, - was wohl so zu deuten ist , dass die vorliegenden strukturellen Organveränderungen die exkretorische Funktion der Leber noch nicht soweit beeinträchtigt hatten, dass sie im zeitlichen Ablauf der Farbstoffelimination aus dem Blut zum Ausdruck kamen. Andererseits konnten die beiden Autoren (82) anhand von 1125 Fällen überzeugend nachweisen, dass offenbar die exkretorische Funktion der Leber am leichtesten störbar ist, so dass der BSP-Test häufig die Aufklärung solcher Lebererkrankungen erlaubt, die aus dem klinischen Gesamtbild nicht zu erfassen sind.

Darüber hinaus zeigten ihre Untersuchungen, dass laparoskopischer Befund und BSP-Test weitgehende, wenn auch nicht quantitative Parallelen erkennen lassen, so dass die Höhe der BSP-Retention Hinweise auf die Schwere der Erkrankung gibt, somit bei wiederholten Kontrollen zuverlässig Progredienz oder Heilungsverlauf einer Lebererkrankung anzeigt. Sie wiesen besonders daraufhin, dass der BSP_Test nicht nur für die Erkennung latenter Leberschäden, sondern auch für die Beurteilung abgelaufener und klinisch ausgeheilter Hepatitiden ein gutes Kriterium mit hervorragender Empfindlichkeit darstellt. Diese Ergebnisse wurden vielfach bestätigt (u.a. 6, 32, 62).Die statistische Signifikanz des BSP-Testes zeigten KÜHNE und Mitarbeiter (65).

<u>Theoretische Grundlagen:</u>

BSP ist das Dinatriumsulfonat des Phenoltetrabromphthalein.
Molekulargewicht: 838,0; $_{D}$H: 4,5 - 5,5.
Strukturformel:



Die farblose Lösung dieses Stoffes wird im alkalischen Milieu zum violetten Farbstoff, dessen Absorptionsmaximum bei einer Wellenlänge von = 58o m gemessen wird. Nach Injektion in die Blutbahn wird BSP quantitativ an die Serum-Albumine gebunden (3, 9, 27, 81, 85, 93).

Dabei entsprechen die Bindungseigenschaften zwischen kationischen Aminoresten der Albumine und anionischen Farbstoffen wie BSP, einer chemischen Gleichgewichtsreaktion (81, 85), durch die das Verhältnis von freiem Farbstoff zu albumingebundenem bestimmt wird. Dieses Gleichgewicht kann, wie bei allen chemischen Reaktionen dieser Art, durch Konzentrationsänderungen der Albumine (81), des Farbstoffes (85) oder durch $_{p}$H-Änderung verschoben werden (85).

Bei gleichen Albumin- und Farbstoffkonzentrationen und konstantem $_{p}$H-Wert bedingt die Art des Reaktionsgleichgewichtes die unterschiedliche Affinität verschiedener anionischer Farbstoffe zu den Albuminen. So konnte PILLER (85) zeigen, dass BSP bis zu Konzentrationen um 2o mg % quantitativ als Albumin-Komplex im Serum nachweisbar ist, während gleiche Konzentrationen von Phenolrot vorwiegend in dissoziierter Form vorliegen,obgleich die Bindungskapazität der Albumine für beide Farbstoffe gleich gross ist (ca. lo Bindungsstellen pro Albuminmolekül (85)).

Bei der für diagnostische Zwecke üblichen Dosierung von 5 mg BSP pro kg Körpergewicht, normalem Plasmavolumen (41 ml pro kg Körpergewicht) und normalem Albumin-Gehalt des Plasmas (etwa 4,4 g% (81), liegt danach das BSP im Blut quantitativ als Albumin-Farbstoff-Komplex vor.

Dieses Verhalten ist aus 4 Gründen von Bedeutung:

1. Freies BSP und albumingebundenes unterscheiden sich nicht nur chromatographisch durch die grössere Wanderungsgeschwindigkeit des freien BSP zur Kathode (81), sondern auch photometrisch durch die stärkere Farbintensität des freien BSP (96).

2. Die Farbstoffbindung an die Plasmaproteine sieht man als die Voraussetzung für den gezielten Transport des BSP in die Leberzelle an (3, 84, 85, 96).
Schon 1927 hatten BRUGSCH und HORSTERS (1o) festgestellt, dass saure Farbstoffe wie das BSP durch die Leber in die Galle ausgeschieden werden.

Umfangreiche Untersuchungen haben gezeigt, dass die Eiweisskörper für den Transport anionischer Farbstoffe eine " Vehikelfunktion " (3) erfüllen; und zwar nicht nur intravasal, sondern auch beim Eintritt des Farbstoffes in die Zelle.

Weil nun in den Hepatozyten nur ganz geringe Spuren von Serum-Albuminen gefunden werden (54), während grosse Mengen zelleigener, farbstoffbindender Eiweisskörper in den Leberparenchymzellen nachweisbar sind (56), wird die Vehikelfunktion der Proteine (3) auf eine " adsorptive Transportkette " (55) zurückgeführt, die dadurch entsteht, dass sich zwischen BSP-Albumin-Komplex des Serums und BSP-Protein-Komplex der Leberzelle ebenfalls eine Gleichgewichtsreaktion einstellt (84, 85, 92). Demnach ist die BSP-Aufnahme durch die Leberzelle keine aktive Zell-Leistung (85). Tatsächlich wird der Farbstoffeintritt in die Leberzelle durch Enzym-Blockade nicht wesentlich gestört (7). Die früher geltende Vorstellung eines BSP-Transportes in die Hepatozyten durch aktive Zell-Leistung der v.KUPFFER'schen Sternzellen (13, 91) ist verlassen worden (7, 6o, 74).

Obgleich andere Mechanismen nicht mit Sicherheit auszuschliessen sind, erscheint heute die hepatische Extraktion des BSP aus dem Plasma durch eine Art Dialyse-Prozess hinreichend erklärt, wenn man berücksichtigt, dass im Vergleich zu Dialyse-Versuchen in vitro (85) bei gleichen Konzentrationsgradienten in vivo eine erhebliche Beschleunigung des Prozesses durch folgende Umstände bewirkt wird: Der sehr kleine Radius der Lebersinusoide ermöglicht ein wesentlich günstigeres Verhältnis von Dialysierfläche zu Flüssigkeits-

volumen, als sich in vitro reproduzieren lässt. Die Leberkapillarmembranen sind im Gegensatz zu experimentell verwendeten Membranen diskontinuierlich. Die Leberzelloberfläche ist durch elektronenmikroskopisch nachgewiesene Mikrovilli (9o) enorm vergrössert. Weiter findet eine wirksame Durchmischung durch den Blutstrom statt und schliesslich bewirkt die Farbstoffsekretion in die Galle, dass der Konzentrationsgradient dauernd aufrechterhalten wird.

Die Konzeption der Farbstoffaufnahme der Leberzelle durch Dialyse des albumingebundenen BSP stimmt zwar mit den entsprechenden experimentellen Ergebnissen überein, sie allein erklärt aber nicht den gezielten Farbstofftransport in die Leber. Es zeigte sich nämlich, (85) dass Muskel- und Nierenhomogenat keine geringere Bindungsfähigkeit für BSP besitzen als Serum oder Leberhomogenat. Daraus darf man wohl schliessen, dass zwar auch extrahepatisch konkurrenzfähige Bindungsstellen vorhanden sind, aber dass organspezifische Zellmembraneigenschaften eine Bindung des BSP an diesen ausserhalb der Leber gelegenen Stellen verhindern. Dieses differenzierte Verhalten der Membranstrukturen gegenüber verschiedenen Farbstoffen ist jedoch noch sehr wenig erforscht (85).

3. Die fast quantitative Bindung des BSP an die Serum-Albumine erklärt die sehr geringen extrahepatischen Verluste des Farbstoffes. Der extrahepatische Abstrom erfolgt zunächst hauptsächlich ins Interstitium; und zwar passiert albumingebundenes BSP die Poren der Kapillarmembran (Durchmesser etwa 6o A)langsamer als freies BSP.

Wenn aber nur albumingebundenes BSP im Blut vorliegt, ist die Aufnahmekapazität des Interstitium von seinem Proteingehalt abhängig, weil sich wiederum ein Gleichgewicht zwischen albumingebundenem BSP im Plasma und bindungsfähigen Eiweisskörpern im Interstitium einstellt. So kann die ausserordentlich geringe Aufnahmefähigkeit des interstitiellen Raumes für BSP auf den sehr niedrigen Proteingehalt in

diesem Compartment zurückgeführt werden. Bei einem Eiweissgehalt des Interstitiums von 0,1 - 0,2 g% kann nur 1/2o des intravasalen, albumingebundenen BSP in den extravasalen Raum gelangen. Nach Berücksichtigung der Grössenverhältnisse

$$\frac{\text{intravasaler Flüssigkeitsraum}}{\text{extravasaler Flüssigkeitsraum}} = \frac{1}{3}$$

beträgt der reversible extravasale BSP-Verlust etwa 15 % (85).

Aus dem fast völligen Fehlen von freiem BSP im Blut erklärt sich ausserdem, dass eine glomeruläre Filtration des Farbstoffes in nennenswertem Umfang praktisch nicht stattfindet, (ca. 0,2 mg bei Verabreichung von 5 mg BSP pro kg Körpergewicht (85).

Die im Urin nachweisbare Farbstoffmenge von ca. 3 mg bei üblicher Dosierung wird auf die allerdings quantitativ sehr beschränkte Fähigkeit der Niere zu tubulärer BSP-Sekretion zurückgeführt (43, 49, 5o, 68, 85).

Bei intakter Leberfunktion beträgt die BSP-Ausscheidung durch die Nieren etwa 1,0 - 1,3 % der injizierten Farbstoffmenge (6o, 68, 78, 86, 96) und ist etwa 2 Stunden post injectionem beendet (68).

Bei hochgradiger Schädigung der extrakretorischen Leberfunktion wurde bis zu 48 Stunden p.I. BSP im Urin ausgeschieden, insges. bis zu 10,6 % der injizierten Dosis (6o, 68, 78, 86, 96).

Die Ausscheidung des BSP durch die Nieren verläuft also ausserordentlich langsam, und die Geschwindigkeit dieses Prozesses ist unabhängig von der Höhe des Blutspiegels (68).

Insgesamt wird die extrahepatische Schwundrate für BSP (extravasaler Verlust plus Ausscheidung durch die Nieren) mit 25 bis 30 % (20) bzw. 20 % (38, 108) angegeben. Diese extrahepatische Elimination des BSP aus dem Blut erfolgt einerseits sehr langsam und andererseits ist sie durch Umkehr des Konzentrationsgefälles reversibel (85).

4. Die zum Transport in die Leberzelle erfolgende Bindung des BSP an Albumine und die Vorstellung eines anschliessenden Dialyse-Prozesses kann als Erklärung für das Auftreten eines pathologischen BSP-Testes herangezogen werden, der unabhängig von einer Leberzellschädigung z.B. durch Veränderung des Plasmavolumens, der Plasmaproteinzusammensetzung und der Leberdurchblutung zustandekommen kann (81).

Weil das Plasmavolumen den überwiegenden Teil des Verteilungsraumes für den Farbstoff darstellt, hängt von seiner Grösse das Konzentrationsgefälle des BSP vom Plasma in die Leberzelle ab. Von mehreren Autoren wurde daraufhingewiesen, dass der BSP-Spiegel im Blut bei höherer Anfangskonzentration zunächst schneller absinkt als bei niedrigem Ausgangswert (84, 97, 114 u.a.).

Für diagnostische Zwecke wird meist eine konstante Relation zwischen Körpergewicht und Plasmavolumen vorausgesetzt und BSP nach dem Körpergewicht dosiert (71).

Bei der üblichen Verabreichung von 5 mg pro kg Körpergewicht und normalem Plasmavolumen von 41 ml/kg Körpergewicht (84) treten also theoretisch Anfangskonzentrationen von etwa 12 mg % auf. Wenn das Plasmavolumen im Verhältnis zum Körpergewicht vermindert ist, wie es bei Lebererkrankungen häufig der Fall ist (31, 113, 114), erreicht man mit der üblichen Dosierung nach dem Körpergewicht höhere Anfangskonzentrationen. Damit kann, ein normaler Eiweissgehalt des Plasmas vorausgesetzt, infolge Erhöhung des Konzentrationsgefälles zwischen Plasma und Leberzelle eine Beschleunigung der intrazellulären BSP-Aufnahme eintreten. Obgleich nur albumingebundenes BSP für das Konzentrationsgefälle von Bedeutung ist, wird diese Beschleunigung möglich, weil normalerweise die maximale Bindungskapazität der Albumine für BSP fast nur zur Hälfte beansprucht wird, so dass auch beim Anstieg der Anfangskonzentration auf 2o mg % (was einer Verminderung des Plasmavolumens auf etwa 25 ml pro kg Körpergewicht entspräche) das BSP noch quantitativ an Albumine

gebunden werden kann (75, 85).

Andererseits kann auf Grund hochgradiger Verminderung der Albumine im Plasma ein Teil des injizierten BSP ungebunden bleiben und daher das erwähnte Konzentrationsgefälle nicht zustandekommen. U.A. aus diesem Grunde ist es verständlich, dass PEZOLD (81) beim Plasmozytom und nephrotischem Syndrom in Fällen von extremer Hypalbuminaemie, in denen bis zu 8o % des BSP ungebunden waren, einen pathologischen Ausfall des BSP-Testes konstantierte, ohne dass eine Lebererkrankung vorlag.

Letztlich erklärt der Farbstofftransport in die Leber durch Dialyse den von vielen Autoren beschriebenen (1, 39, 44, 46, 57, 72, 1o7)Einfluss der Strömungsverhältnisse in den Lebergefässen auf die BSP-Elimination aus dem Blut.

Die Leberdurchblutung beträgt beim Gesunden etwa 1o9o ml/min. (mit Au^{198} bestimmt (11)) bzw. etwa 9oo ml/min. (mit P^{32}- markiertem Chrom-Phosphor-Kolloid bestimmt (76)).

Durch Erkrankungen der Leber selbst (Hepatitis, Cirrhose (11)) und durch extrahepatische Ursachen (cardiale Stauung (9), portokavaler Shunt (1)) kann das in der Zeiteinheit die Leber durchströmende Blutvolumen und damit die gleichzeitig zur Leber transportierte BSP-Menge vermindert sein, was eine Verzögerung der Farbstoffelimination bewirkt.

So konnten LANDES und KUMMER (66) durch gleichzeitige Bestimmung der BSP- und Au^{198} - Clearance die exkretorische Leberfunktion und Leberdurchblutung getrennt erfassen und Aufschluss darüber gewinnen, in welchem Masse Minderdurchblutung des Organs die Farbstoffelimination direkt beeinflusst. Bei Gesunden ist der Quotient aus BSP- und Au^{198} - Klärwerten eine konstante mit dem Wert 0.67. Wenn die Leberdurchblutung ohne Einfluss auf die Farbstoffelimination

wäre, müsste dieser Quotient bei normaler Exkretion und Verminderung der Leberdurchblutung grösser werden. Dagegen fand man in diesen Fällen den Quotienten normal, was nur so zu deuten ist, dass in direkter Abhängigkeit vom Grad der Durchblutungsverminderung die BSP-Elimination aus dem Blut abnimmt.

Transformation von BSP in der Leberzelle.

Während lange Zeit die von CANTAROW und WIRTS (12) aufgestellte Theorie über den zweiphasigen Ablauf der BSP-Elimination aus dem Blut galt- 1. Aufnahme des BSP aus dem Blut und Anreicherung in der Leberzelle, 2. Exkretion des unveränderten BSP in die Galle- äusserten BRAUER und Mitarbeiter (8) 1955 die Vermutung, dass vor der Exkretion eine Art von metabolischer Transformation des BSP in der Leberzelle stattfindet. Diese Annahme stützte sich zunächst nur auf die Beobachtung, dass in der Zeiteinheit mehr BSP aus dem Blut eliminiert als gleichzeitig in die Galle ausgeschieden wird. Wenig später fanden diese und andere Autoren erste Beweise für eine metabolische Umwandlung des BSP in der Leberzelle.

Das in die Galle sezernierte BSP erschien, im Gegensatz zu reinem BSP, bei chromatographischer Untersuchung nicht als einheitliche Fraktion (34, 64), d.h. ein Teil des injizierten BSP hatte eine Umwandlung erfahren, die seine Wanderungsgeschwindigkeit im elektrischen Feld veränderte. Es konnte experimentell gesichert werden, dass diese Umwandlung in der Leberzelle stattfindet; denn nach Inkubation mit Duodenalgalle (49, 64, 109), Vollblut, Erythrozyten oder Plasma (51, 68) erschien BSP als chromatographisch einheitliche Fraktion mit unveränderter Wanderungsgeschwindigkeit (49, 64, 109).

Ausserdem zeigte sich, dass reines BSP und in die Galle sezernierter Farbstoff spektrophotometrisch übereinstimmen und lediglich unterschiedliche Molekular-Extinktionskoeffzienten besitzen. Da die physico-chemischen Eigenschaften des Farbstoffes in der Leberzelle keine Änderung erfahren hatten,

konnten also Abbau oder Spaltung des BSP-Moleküls im Verlauf der metabolischen Umwandlung nicht erfolgt sein (23, 64). Dagegen fiel zunächst auf, dass nach i.v.-Injektion von BSP die sonst sehr niedrige Konzentration von Aminosäuren in der Galle erheblich ansteigt (17). Es lag daher nahe zu vermuten, dass die experimentell gesicherte metabolische Transformation des BSP in der Leberzelle durch Konjugation des Farbstoffes mit Aminosäuren geschieht. Tatsächlich stellten alle späteren Untersucher übereinstimmend fest, dass die BSP-Metaboliten Aminosäuren enthalten (15).
Eine Koppelung an Glukuron-Säure findet jedoch nicht statt (34, lo9).

Ebenso herrschten über die Art der Bindung unterschiedliche Auffassungen. Zunächst wurde angenommen, dass BSP durch Amid-Bindung an Glycin- und Glutaminsäure gekoppelt wird (21).

Spätere Untersuchungen mit S^{35} - markierten Aminosäuren zeigten dagegen, dass Cystein entweder isoliert oder als Bestandteil des Oligo-Peptids Glutathion durch Mercaptid - Bindung an BSP gekoppelt wird (42, 52). Darüber hinaus wurde in der " Supernatant Fraction " von Leberzellhomogenaten ein Ferment nachgewiesen, das beim Vorhandensein freier SH-Gruppen die Thio-Aether-Bindung an BSP unter Freisetzung von einem Mol Bromid-Ionen pro 1 Mol Konjugat katalysiert. Als optimales Substrat für diese Reaktion fand man bei den genannten Untersuchungen Glutathion, das wie das Ferment, in der " Supernatant Fraction " der Leberzelle vorliegt. Ein Co-Faktor ist für den fermentativen Prozess nicht notwendig (23).

In Übereinstimmung mit diesen Befunden steht der Nachweis von insgesamt 4 BSP-Fraktionen in der Galle:

1. Freies BSP,
2. Konjugat mit Glutathion,
3. Konjugat mit Cystein,
4. Konjugat mit Glycin.

Während der überwiegende Anteil des gebundenen BSP als

Glutathion-Konjugat vorliegt, treten Cystein- und Glycin-Konjugate nur in Spuren auf (23), ein Befund, der inzwischen vielfach bestätigt worden ist (22, 24, 42, 49, 5o, 53, 68, 83, 1o4, 1o9, 11o).

Exkretion.

Die Fähigkeit der Leberzelle, BSP aktiv in die Galle zu sezernieren, ist die Voraussetzung für die diagnostische Anwendbarkeit dieses Farbstoffes. Hemmung oder Versagen der exkretorischen Leberfunktion führt auch dann zur Retention des BSP im Blut, wenn Transport in die Leberzelle und metabolische Umwandlung ungestört ablaufen.

Erst in jüngster Zeit haben Untersuchungen über die leberschädigende Wirkung verschiedener Medikamente gezeigt, dass der Exkretionsmechanismus isoliert störbar ist (16, 68, 92). In diesen Fällen wird BSP zwar ungehindert in die Zelle aufgenommen und dort fermentativ an Glutathion gekoppelt. Die entstandenen Metaboliten können aber nicht in die Galle sezerniert werden, sondern treten nach Anreicherung in der Leberzelle ins Blut über. Dabei ist lichtmikroskopisch nur eine intrazelluläre BSP-Speicherung ohne Strukturänderung des Parenchyms feststellbar, und auch elektronenmikroskopische Untersuchungen zeigen nur Verkleinerung der Mikrovilli an der Zellmembran (16) und unregelmässige Erweiterung der Gallenkapillaren, aber keine Veränderung der Leberzellorganellen.

Der Nachweis einer isolierten Ausscheidungshemmung bei intaktem BSP-Metabolismus in der Leberzelle und das Fehlen pathologischer Veränderungen der Zellstruktur bei dieser Störung könnten dafür sprechen, dass der Exkretionsmechanismus leichter störbar und empfindlicher gegen Schädigungen ist, als der fermentative Koppelungsprozess in der Zelle (11o). Andererseits wurde die isolierte Exkretionshemmung regelmässig als reversibler Defekt nach Verabreichung anaboler Substanzen beobachtet (16, 92)und in diesen Fällen auf

eine kompetitive Hemmung des Exkretionssystems für BSP durch Testosteron-Derivate zurückgeführt (92). Damit wäre der reversible Defekt nicht Ausdruck einer leichten Leberschädigung, sondern Folge einer spezifischen Blockierung (16), (5).

In welchem Masse die enzymatische Koppelung des BSP mit Glutathion Ablauf und Geschwindigkeit der Farbstoffgesamtexkretion bestimmt, steht nicht fest. Aus Versuchen an Ratten, die nach Röntgen-Bestrahlung der Leber zwar eine starke Verminderung der Metaboliten, aber keine Verzögerung der Gesamtelimination des BSP ergaben, wurde geschlossen, dass freies BSP ebenso leicht die Leberzelle passieren kann wie die Metaboliten (llo). Andererseits erfolgt die Koppelung des BSP an Glutathion sehr schnell. 2 min. p.I. sind 12,5 % der injizierten Dosis in der Leber nachweisbar, davon 65 % freies BSP; 5 min. p.I. werden in der Leber von 33 % der Gesamtdosis nur 5 % in ungebundener Form gefunden. Weiter liess sich zeigen, dass aus der Galle gewonnene und in die Blutbahn injizierte BSP-Metaboliten schneller ausgeschieden werden als freies BSP (83). Allgemein wird deshalb angenommen, dass der Hauptweg der Exkretion über die Metaboliten führt und dass die Konjugation des BSP mit Glutathion einen wichtigen limitierenden Faktor der maximalen BSP-Menge darstellt, die vom Blut in die Galle transportiert werden kann (24, 83, 111, 112).

Weil aber neben den Metaboliten auch freies BSP in der Galle erscheint, muss dafür ein zweiter Exkretionsweg existieren (83). Möglicherweise kann freies BSP an dem gefüllten Leberspeicher vorbei diffundieren und so in die Galle gelangen (84).

Die maximale Exkretionskapazität für freies BSP und seine Metaboliten beträgt insgesamt 7,6 $\pm$ 1,7 mg/min. (92). WERNZE und Mitarbeiter (lo9) fanden bei fraktionierten Untersuchungen des Gallensaftes gesunder Versuchspersonen, dass der prozentuale Anteil der BSP-Metaboliten an der Gesamtexkretion des Farbstoffes zwischen der 2o. und 6o. Minute p.I.

von 51,9 ± 4,94 % auf 6o,9 ± 6,45 % ansteigt und dann bis zur Beendigung der BSP-Exkretion unverändert bleibt. MANDEMA und Mitarbeiter (68) wiesen bei einmaliger Untersuchung des Gallensaftes 9o min. p.I bei Gesunden 4o % Metaboliten und 6o % ungebundenes BSP nach. Die Differenz zwischen beiden Angaben ist möglicherweise methodisch bedingt.

In Untersuchungen an Hepatitis-Kranken wurde nicht nur Verminderung der Gesamtexkretion, sondern auch eine relative Konzentrationsabnahme der Metaboliten in der Galle festgestellt. Bei Leberschäden schweren Grades findet also nicht nur eine Exkretionshemmung statt, sondern auch eine Störung der fermentativen Koppelung des BSP (1o9).

Zusammenfassend kann heute über die Voraussetzungen und den Ablauf der Exkretion von BSP durch die Leber folgendes ausgesagt werden:

1. Der Farbstoff verteilt sich fast ausschliesslich im Plasmavolumen, wird dort quantitativ an die Albumine gebunden und gelangt so mit dem Blutstrom zur Leber.

2. Die Aufnahme des albumingebundenen BSP in die Leber geschieht passiv auf dem Wege einer " adsorptiven Transportkette " als Dialyse-Prozess zwischen Plasma und bindungsfähigem Leberzelleiweiss, wobei der Leberzellmembran spezifische, Dialyse-begünstigende Eigenschaften zugeschrieben werden.

   Die Leber wird damit in den Verteilungsraum für BSP einbezogen und dieser, nach Einstellung des Reaktionsgleichgewichtes, auf das 2-3 fache des Plasmavolumens vergrössert (84). Dieser Vorgang ist von der Grösse des Plasmavolumens, vom Albumingehalt des Plasmas, von der Leberzellstruktur und indirekt von der Leberdurchblutung abhängig.

3. In der Leberzelle wird fermentativ ein Teil des BSP an Glutathion bzw. Cystein durch Mercaptid-Bindung gekoppelt. Dieser Prozess stellt eine aktive Zell-Leistung dar und ist vom Leberstoffwechsel abhängig.

4. Durch eine spezifische exkretorische Funktion der Leberzelle werden BSP und seine Metaboliten in die Galle transportiert. Die Exkretion der Metaboliten läuft schneller ab als die des freien BSP. Diese Funktion stellt ebenfalls eine aktive, leberspezifische Zell-Leistung dar und ist einerseits unabhängig von den Aufnahme- und Koppelungsprozessen des Farbstoffes stör-

bar, andererseits aber von der Konjugationsrate abhängig, weil die schneller verlaufende Ausscheidung der Metaboliten die Geschwindigkeit der Gesamtexkretion bestimmt, ihrerseits wirkt sich die Exkretionsrate auf die Aufnahme- und damit indirekt auf die Koppelungsprozesse aus, weil sie die Grösse des Konzentrationsgefälles für BSP vom Plasma in die Leberzelle beeinflusst.

Hieraus ergibt sich, dass jede Stufe des BSP-Transportes aus dem Organismus direkt oder indirekt auf die Höhe des BSP-Spiegels im Plasma einwirkt, so dass Gesetzmässigkeiten und Störungen des gesamten Prozesses sich in der Eliminationskurve des BSP im Blut wiederspiegeln müssen.

Blutspiegel-Kinetik.

Die Konzentrationsverminderung des BSP im Blut verläuft in 3 Phasen (25, 27, 41, 46, 62, 67, 77, 114, 115, 117).

1. Unmittelbar nach der Farbstoffinjektion zeigt die Blutspiegelkurve keinen gesetzmässigen Verlauf, sondern ist durch starke Konzentrationsschwankungen des BSP bis zum Erreichen des maximalen Blutspiegels gekennzeichnet. Das Ende dieser Phase, das zeitlich nicht exakt zu erfassen ist, wird in der Literatur nicht einheitlich angegeben: In mehr als der Hälfte der Fälle 1 min. p.I. (82), von anderen Autoren 2-3 min. p.I. (9).

2. Nach Erreichung des maximalen Blutspiegels verläuft der Konzentrationsabfall nach dem Exponentialgesetz, die Kurve stellt also im halblogarithmischen Raster eine Gerade dar. Die jeweils in Abhängigkeit von der Zeit aufgetragenen Konzentrationswerte können deshalb durch die Formel $y = a \cdot e^{-k \cdot t}$ ausgedrückt werden.
(y = Blutspiegel z.Zt. t, a = Anfangskonzentration bzw. Maximalkonzentration,
e = Basis der natürlichen Logarithmen = 2,718281828
k = eine die Eliminationsgeschwindigkeit bestimmende Konstante.
In dieser etwa bis zur 2o. Minute p.I. dauernden Phase werden bei Gesunden über 9o % der injizierten Farbstoffmenge eliminiert.

3. Anschliessend zeigt sich eine Abflachung der Eliminationskurve, die zwar bis zur quantitativen Elimination des Farbstoffes aus dem Blut im halblogarithmischen Raster weiterhin als Gerade verläuft, aber mit einem stark verminderten Neigungswinkel. Der Wert der Eliminationskonstanten und damit die Geschwindigkeit des Eliminationsprozesses ist also geringer als in der 2. Phase.

Die Interpretation der Eliminationskurve führte bis zur Aufklärung des BSP-Metabolismus nur in Bezug auf die 1. und 2. Phase zu übereinstimmenden Deutungen.

Danach stellt sich in der 1. Phase, dem " Invasionsstadium " (27) erst die gleichmässige Verteilung des Farbstoffes im Blut ein, während gleichzeitig schon Eliminationsvorgänge einsetzen, wodurch die Konzentrationsschwankungen in dieser Zeit hinreichend erklärt sind.

Die 2. Phase wird ebenfalls übereinstimmend als Auswirkung der exkretorischen Leberfunktion auf den BSP-Blutspiegel angesehen, wobei der Ablauf des Exkretionsmechanismus im einzelnen ungeklärt blieb.

Dagegen herrschen in Bezug auf die 3. Phase unterschiedliche Auffassungen. Einige Autoren erklären die 3. Phase durch extrahepatische Einflüsse, die sich erst bei niedrigem Blutspiegel auf die Eliminationskurve auswirken würden und sehen nur in der 2. Phase den Ausdruck der exkretorischen Leberfunktion. Sie stützen sich dabei auf die Beobachtung, dass bei Gesunden in der 2. Phase der überwiegende Teil des Farbstoffes aus dem Blut eliminiert wird und deuten den gesetzmässig exponentialen Blutspiegelabfall als Beweis für einen einheitlichen und darum allein organspezifischen Eliminationsmechanismus (27, 39, 97, 117).

Zahlreiche andere Autoren vertreten dagegen den Standpunkt, dass die Gesamtelimination des BSP aus dem Blut fast ausschliesslich durch die Leber erfolgt, dass darum die gesamte Eliminationskurve die Exkretionsleistung der Leber wiederspiegelt, und dass in der 3. Phase nur eine Änderung im Eliminationsmechanismus eintritt, die im einzelnen allerdings nicht bekannt ist (4o, 57, 61, 67, 82).

Untersuchungen an Leberkranken haben nämlich gezeigt, dass nach der Abflachung der Eliminationskurve, d.h. in der 3. Phase, bis zu 5o % der injizierten Dosis aus dem Blut eli-

miniert werden können, was unter Berücksichtigung der sehr niedrigen extrahepatischen Schwundrate als Beweis dafür angesehen werden kann, dass auch die 3. Phase Ausdruck der exkretorischen Leberfunktion ist (63).

Wenn man die 2. und 3. Phase des Blutspiegelabfalles als Folge eines einheitlichen, weil organspezifischen Exkretionsmechanismus ansieht, ergibt sich die Frage nach den Ursachen der Abflachung im Verlauf der Eliminationskurve.

Zunächst nahm man an, dass durch Erschöpfung des Exkretionsmechanismus und begrenzte Speicherungskapazität der Leberzelle zu einem bestimmten Zeitpunkt ein Farbstoffrückstau ins Blut stattfindet, so dass die 3. Phase einen " Sättigungseffekt " darstellt (67).

Andere Autoren (61) fanden dagegen in tierexperimentellen Untersuchungen den exkretorischen Transportmechanismus unerschöpflich und erklärten den " Sättigungseffekt " durch Ermüdung des Aufnahmemechanismus.

In jüngster Zeit hat sich für die Interpretation der BSP-Eliminationskurve die Erkenntnis durchgesetzt, dass die Abflachung der Geraden im halblogarithmischen Raster, also die 3. Phase, mit der Organspeicherung des Farbstoffes zusammenhängt (85). Es hat sich gezeigt, dass der a.a.O. beschriebene Dialyse-Prozess zwischen albumingebundenem BSP im Plasma und BSP-bindenden Eiweisskörpern der Leberzelle nach dem Exponentialgesetz verläuft, und dass der exponentiale Blutspiegelabfall mit der Einstellung des Reaktionsgleichgewichtes zwischen Plasma und Leberzelle endet. Die Geschwindigkeit dieses Prozesses wird vom Konzentrationsgefälle und die Dauer von der Bindungskapazität der hepatozellulären Eiweisskörper bestimmt Die Exkretion des Farbstoffs in die Galle erfolgt dagegen nur nach einer Linearfunktion, d.h. möglicherweise infolge der zwischen Farbstoffaufnahme - und exkretion stattfindenden fermentativen Metabolitbildung, wesentlich langsamer als der Aufnahmeprozess.

Nach dieser Auffassung ist die Eliminationskurve des BSP im Blut als Resultante einer exponentialen und einer linearen Funktion anzusehen (98).

Weil aber die hepatozellulären Eiweisskörper gegenüber BSP eine etwa 2-3 mal so grosse Bindungskapazität wie die Plasmaproteine besitzen, wirken sie als Speicher. Dieses Verhalten der Leberzellproteine führt dazu, dass bis zur Einstellung des erwähnten Reaktionsgleichgewichtes sich lediglich der Aufnahmemechanismus auf die Eliminationskurve des Farbstoffes aus dem Blut auswirkt, so dass diese nur dem Exponentialgesetz folgt. Zusätzlich wirkt die einsetzende Exkretion zunächst entlastend auf den zellulären Farbstoffspeicher und verlängert damit die Dauer des exponentialen Blutspiegelabfalles.

Weil aber der Aufnahmemechanismus nach dem Exponentialgesetz mehr Farbstoff in die Zelle schafft, als bei linearer Exkretion abströmt, kann bei ausreichender Dosierung eine relative Sättigung der BSP-bindenden Eiweisskörper in der Leberzelle stattfinden. Offenbar tritt diese relative Sättigung bei Gesunden nach einmaliger Verabreichung von 5 mg BSP pro kg Körpergewicht gerade dann ein, wenn etwa 9o % des Farbstoffes aus dem Blut eliminiert sind. Von diesem Zeitpunkt an bestimmt die Geschwindigkeit des Exkretionsmechanismus die Eliminationsrate des BSP aus dem Blut und bewirkt aufgrund seines linearen Verlaufes eine Verlangsamung des Aufnahmeprozesses und damit die Abflachung der Eliminationskurve (85).

Bei Gesunden ist die leistungsfähige Exkretion Ursache dafür, dass die relative Sättigung der intrazellulären Bindungskapazität für BSP quantitativ nur geringen Einfluss auf die Eliminationskurve im Blut hat. Deshalb ist jede Störung der exkretorischen Leberfunktion zuerst und besonders deutlich in der 3. Phase der Farbstoffelimination erkennbar.

Auswertungsmethoden.

Von den angeführten theoretischen Überlegungen ausgehend, sind zur Prüfung der Leberfunktion mittels BSP zahlreiche Methoden angegeben worden. Im Wesentlichen handelt es sich um 2 Gruppen, denen verschiedene Voraussetzungen zugrundeliegen:

1. Direkte Verfahren.

Es wird vorausgesetzt, dass BSP fast ausschliesslich durch die Leber aus dem Blut eliminiert wird, und dass deshalb der gesamte zeitliche Ablauf des Eliminationsprozesses zur Beurteilung der Leberfunktion berücksichtigt werden muss. Als Mass der exkretorischen Leberleistung wird die Farbstoffretention nach einer bestimmten Zeit post injectionem ermittelt. Feststellung und Messung des im Blut " retinierten " Farbstoffes soll dabei soweit nach Beendigung der 2. Phase erfolgen, dass auch noch die in der 3. Phase erfolgende Ausscheidung möglichst quantitativ mit erfasst wird.

Die aus der amerikanischen Literatur übernommene Untersuchung 45 min. p.I. wird noch an manchen Kliniken in Deutschland durchgeführt (26, 33 u.a.). PEZOLD und Mitarbeiter (57, 82) fanden aber in ihrem Untersuchungsgut den 45 min.-Wert in 34 % histologisch nachgewiesener Leberschäden normal und sahen eine bessere Übereinstimmung der morphologischen Befunde mit dem 6o min. p.I. gemessenen Retentionswert, der die Farbstoffelimination aus dem Blut bei Gesunden annähernd quantitativ erfasst. Aufgrund umfangreicher Untersuchungen schlug PEZOLD (82) vor, den absoluten Retentionswert 6o min. p.I. lediglich im Vergleich zu dem empirisch ermittelten Normalwert (bis o,1 mg %) zur Beurteilung der exkretorischen Leberfunktion heranzuziehen. Damit wurde die Methode nicht nur empfindlicher, sondern durch Verzicht auf die Bestimmung der praktisch nicht zu ermittelnden Anfangskonzentration auch technisch noch vereinfacht und von einer methodischen Fehlerquelle befreit. Die Vorteile der Modi-

fikation wurden von vielen Autoren bestätigt (9,47, 94, 99, 119, 12o, 121)und haben zu weiter Verbreitung dieses Verfahrens geführt. Nach RIESS und SCHÖN ist die Bestimmung des 6o min.-Retentionsindex in Deutschland am gebräuchlichsten, und HEEPE (47) weist daraufhin, dass unter den zahlreichen Abwandlungen des BSP-Testes die von PEZOLD und KESSEL (82) angegebene Methode auch für die Sprechstundenpraxis am besten geeignet sein dürfte.

Der Haupteinwand gegen die direkten Verfahren richtet sich gegen das Dosierungsprinzip. Allgemein hat sich die zuerst von MCDONALD (71) angegebene Verabreichung von 5 mg BSP pro kg Körpergewicht als zweckmässig erwiesen und durchgesetzt. Die Dosierung nach dem Körpergewicht setzt aber voraus, dass eine konstante Relation zwischen Körpergewicht und Plasmavolumen besteht. Unter dieser Voraussetzung darf man annehmen, dass bei allen Untersuchungen die Anfangskonzentration annähernd gleich hoch ist. Dieses ist notwendig, weil die Retentionswerte des BSP 6o min. p.I. nur quantitativ vergleichbar sind, wenn sie auf den gleichen Ausgangswert bezogen werden.

Weil bei Leberkranken infolge der häufig feststellbaren Verminderung des Plasmavolumens (31, 113) relativ zu hohe Anfangskonzentrationen auftreten, ist die Voraussetzung für dieses Dosierungsprinzip nicht immer gegeben (114). Theoretisch könnte aufgrund des a.a.O. beschriebenen Einflusses der Anfangskonzentration auf den Blutspiegelabfall des BSP hierdurch ein methodischer Fehler entstehen, der die Empfindlichkeit des Verfahrens beeinträchtigt. Seine quantitative Auswirkung auf die Gesamtelimination erscheint aber bei Berücksichtigung der Eliminationskurveninterpretation gering und wird deshalb in der Modifikation des BSP-Testes nach PEZOLD (82) bewusst vernachlässigt.

Die methodischen Fehlermöglichkeiten während des Analysenganges werden als gering veranschlagt. Nach SÜDHOF und Mitarbeiter (119) kann es sich um nicht erkennbare Haemolyse (bis o,o5 mg %), um Leerwertschwankungen (o,o4 $\pm$ o,o3 mg %) und um Ungenauigkeit des Zeigerausschlages am Photometer (o,o25 mg %) handeln. Unter ungünstigen Umständen könnte auf diese Weise eine BSP-Konzentration von o,115 mg % nach 6o min. vorgetäuscht werden. Wenn man dies alles berücksichtigt, muss man Werte über o,2 mg % als sicher pathologisch ansehen.

2. Indirekte Verfahren.

Dabei wird vorausgesetzt, dass nur der exponential abfallende Teil der Eliminationskurve, also die 2. Phase, Auswirkung der exkretorischen Leberfunktion ist, deren Ausmass durch die errechenbare Eliminationskonstante ausgedrückt wird. Aus der a.a.O. angegebenen Funktion $y = a \cdot e^{-K \cdot t}$, die im halblogarithmischen Raster eine Gerade mit der durch die Eliminationskonstante k bestimmten Neigung darstellt, lässt sich die Grösse K nach der Formel

$k = \frac{\ln y_1 - \ln y_2}{t_2 - t_1}$ errechnen.(k = Eliminationskonstante,

$\ln y_1$ = natürlicher Logarithmus der Konzentration zur Zeit t_1, $\ln y_2$ = natürlicher Logarithmus der Konzentration zur Zeit t_2, t_1 = Zeitpunkt der 1. Blutspiegelbestimmung p.I., t_2 = Zeitpunkt der 2. Blutspiegelbestimmung p.I.).

Weil aber die Eliminationskonstante keinen absoluten Massstab für die exkretorische Leberleistung darstellt, sondern nur in Abhängigkeit von der Anfangskonzentration verwertet werden kann (97), wurde letztere nach Messung von 2 Blutspiegelwerten (meist 3 Minuten und 15 Minuten p.I.) durch Extrapolieren ermittelt.

Dieses Verfahren enthält erhebliche Fehlermöglichkeiten, weil die exakte Konstruktion einer Geraden aus nur 2 Punkten nicht möglich ist (61, 82) und weil der 3 min.-Wert u.U. noch in der zeitlich nicht sicher abgrenzbaren 1. Phase, also vor Erreichen des maximalen Blutspiegels, liegen kann. ZIMMER (115-118) hat deshalb ein Verfahren vorgeschlagen, in dem das Plasmavolumen mittels Trypanrot bestimmt und daraus die Anfangskonzentration des gleichzeitig mit Trypanrot injizierten BSP errechnet wird.

Aus der Anfangskonzentration und einem BSP-Blutspiegelwert (lo min. p.I.) wird die Eliminationskonstante errechnet. Zusätzlich hat ZIMMER empirisch die " Grenzeliminationskonstante " (K_G) für jede Anfangskonzentration ermittelt, d.h. einen Wert, der die optimale Leberleistung kennzeichnet. Der Quotient

$$\frac{K}{K_G} = \frac{\text{effektive}}{\text{optimale}} \quad \text{Leberleistung} \times \text{loo}$$

soll die exkretorische Leberfunktion in % der Norm angeben. Durch dieses Verfahren soll eine grössere Genauigkeit gegenüber anderen indirekten Methoden und eine bessere quantitative und exakt vergleichbare Aussage über die exkretorische Leberfunktion im Vergleich zu direkten Methoden ermöglicht werden (39, 118).

Diese Vorteile erscheinen bei abstrakt-mathematischer Betrachtung einleuchtend. Aufgrund experimenteller Untersuchungen sind jedoch gegen den " 2-Farbstoff-Test " nach ZIMMER Einwände grundsätzlicher und methodischer Art erhoben worden:

Grundsätzlich ist nicht nur von Vertretern der direkten Methoden (u.a. 47, 57, 82, 88, 94), sondern auch von Untersuchern des exponentialen Blutspiegelabfalles (4o, 61, 67, lo4) auf die Begrenztheit der Testverfahren hingewiesen worden, die zur Beurteilung der exkretorischen Leberfunktion allein die 2. Phase der Eliminationskurve

des BSP im Blut heranziehen. Die Berechtigung dieses Einwandes ist durch die Erkenntnis bestätigt worden, dass die 3. Phase der Eliminationskurve nicht extrahepatische Einflüsse, sondern einen Teil des hepatischen Exkretionsmechanismus wiederspiegelt. Weil indirekte Methoden die 3. Phase der Eliminationskurve nicht berücksichtigen, könnte mit ihnen also nur dann der tatsächliche Exkretionsprozess beurteilt werden, wenn eine konstante Relation zwischen der quantitativen Farbstoffelimination beider Phasen gefunden würde. In Bezug auf die Genauigkeit der Methode sind gegen den " 2-Farbstoff-Test " nach ZIMMER ebenfalls eine Reihe von Einwänden erhoben worden:

1. soll die Berechnung der BSP-Anfangskonzentration aufgrund des mit Trypanrot bestimmten Plasmavolumens eine Quelle überflüssiger Fehlermöglichkeiten darstellen (61), u.a. weil bei Hypoproteinaemie, Amyloidose und Aszites durch extravasalen Trypanrotverlust das Plasmavolumen zu hoch bestimmt wird (lol), und weil Haemolyse, die im trypanrot gefärbten Serum nicht erkannt werden kann, zur Bestimmung eines zu niedrigen Plasmavolumens führt (59). Durch die letztgenannte Fehlermöglichkeit kann der 2-Farbstoff-Test eine Exkretionsleistung von 9o % vortäuschen, die bei Berücksichtigung des tatsächlichen Plasmavolumens nur 15 % betragen würde (59).

2. führt auch hier die Konstruktion einer Geraden aus nur zwei Punkten zu keinem exakten Ergebnis (39, 61, 82).

3. sind die Voraussetzungen für die exakte technische Durchführung der Untersuchung nicht immer gewährleistet. Es ist nämlich notwendig, dass der 2. Blutspiegelwert genau lo min. p.I. gewonnen wird, weil bei dem sehr steilen Konzentrationsabfall während der exponentialen BSP-Elimination geringe zeitliche Abweichungen erhebliche Differenzen der Messwerte bewirken. (15 min. p.I. bei zeitlicher Abweichung

von 1 min. Konzentrationsdifferenzen von ± 3o % (61), 1o min. p.I. ist dieser Fehler aufgrund des exponentialen Blutspiegelabfalls natürlich noch grösser).

Diesem Einwand hat ZIMMER durch die Aufstellung von Korrektur-Tabellen Rechnung zu tragen versucht, deren Benutzung wohl die Fehlerquelle einengen, aber kaum beseitigen kann. In der Praxis ergeben sich gerade bei Leberkranken sehr häufig Schwierigkeiten bei den Venenpunktionen, so dass oft ungenaue zeitliche Angaben nicht zu vermeiden sind.

Eigene Untersuchungen.

Unabhängig von der zitierten grundsätzlichen und die Methodik betreffenden Kritik beider Verfahren soll mit den vorliegenden Untersuchungen geprüft werden,

1. welches der beiden Verfahren bei der praktisch-klinischen Prüfung eine grössere Empfindlichkeit erkennen lässt und damit für die Frühdiagnostik von biochemisch fassbaren Leberschäden bevorzugt werden kann, und
2. ob die vom 2-Farbstoff-Test erfasste Geschwindigkeit des Blutspiegelabfalls in der 2. Phase der Eliminationskurve eine Beurteilung des gesamten Eliminationsprozesses und damit der exkretorischen Leberfunktion in quantitativer Beziehung erlaubt.

Es wurden darum mit Hilfe beider Methoden bei 5o Patienten der Klinik die exkretorische Leberfunktion untersucht, die Ergebnisse verglichen, und ermittelt, welcher Anteil der injizierten Farbstoffmenge jeweils in der 2. Phase aus dem Blut eliminiert worden ist.

Untersuchungsgang:

1. Einphasenmethode nach dem Vorgehen von PEZOLD.

   Am liegenden, nüchternen Patienten werden 5 ml Blut aus der Cubitalvene entnommen und anschliessend 5 mg BSP pro kg Körpergewicht durch dieselbe Kanüle in 15 sec. injiziert. Während das PEZOLD'sche Verfah-

wechsellage trotz gleichbleibender Corticoiddosis. In keinem Fall war Asthma bronchiale die Ursache der Corticoidbehandlung.

Es ist keineswegs sicher, ob in den 4 Fällen von Bluthochdruck das Corticoid in jedem Fall die Ursache der Blutdrucksteigerung war. Allerdings ist bei einem Patienten, bei dem das Corticoid abgesetzt werden konnte, auch der Blutdruck wieder auf Ausgangswerte gesunken. Wir hatten außerdem, wie zu erwarten, einige Hypertoniker unter unseren Asthmapatienten; doch konnten wir eine Zunahme der hypertonischen Blutdruckwerte im Laufe der Corticoidbehandlung bei diesen Patienten nicht feststellen. Wie in anderen Fällen von essentiellem Hypertonus fanden wir zwar Schwankungen der in unterschiedlichen Abständen gemessenen Blutdruckwerte, doch ließ sich eine Tendenz zum Ansteigen des arteriellen Blutdrucks innerhalb des Behandlungszeitraums nicht erkennen.

Das Vorkommen von Corticoidpurpura veranlaßte uns in keinem Fall zur Unterbrechung der Corticoidbehandlung. Diese Patienten waren auch, abgesehen von ihren Hauterscheinungen, frei von anderen Krankheitserscheinungen, die als weitere Auswirkungen dieser Purpura zu deuten gewesen wären. Scarborough und Shuster (1960) haben bei 11 Patienten mit Corticoidpurpura ausgedehnte hämatologische Untersuchungen durchgeführt, aber keine derartige Ursache finden können. Gestützt auf histologische Vergleichsstudien machen sie eine durch Corticosteroide induzierte Verminderung der entzündlichen Zellreaktion sowie Veränderungen im kollagenen Bindegewebe - ähnlich wie bei der senilen Purpura - dafür verantwortlich. Auch andere Autoren haben Purpura bei der langfristigen Behandlung des Asthmas mit Corticosteroiden beschrieben (Rees und Williams 1962, Turiaf et al. 1963). Auffallend ist, daß die überwiegende Anzahl unserer Patienten mit Corticoidpurpura Frauen sind und daß jüngere Patienten nicht betroffen sind (Mindestalter in unserer Serie 49

Jahre). Von den beiden männlichen Patienten wird der eine seit etwa einem Jahr mit sehr hohen Prednisondosen (ca. 40 mg pro Tag) behandelt, der andere hat seit 5 Jahren eine durchschnittliche Erhaltungsdosis von 10 mg Prednison täglich.

Schwächzustände der Muskulatur nach Triamcinolon sind in der Literatur mehrfach (Dubois 1958, Freyburg et al. 1958, Williams 1959) beschrieben und als Triamcinolon-Myopathie bezeichnet worden. Bei unseren 7 Fällen wurde sofort ein anderes Corticoid gegeben und es kam in allen Fällen zur Rückbildung der muskulären Schwächezustände.

Eine Nebenwirkung, auf die besonders zu Beginn der Ära der Corticoidbehandlung hingewiesen wurde (Dougherty und Schneebeli 1950, Ragan et al. 1949), ist die sogenannte antiphlogistische Wirkung dieser Substanzen. Die klinischen Zeichen einer Infektionskrankheit und die mesenchymalen Abwehrreaktionen werden unterdrückt, die natürliche Resistenz gegen Infektionen wird stark herabgesetzt. Aus der Literatur sind Berichte über das Aufflammen latenter Infektionen unter Corticosteroiden (Popov et al. 1964) und besonders über die Exacerbation bzw. Reaktivierung tuberkulöser Prozesse (Nettesheim und Meissner 1956, Brun und Vallier 1957, Renovanz und Tiburtius 1957, Schoen und Finke 1958, Shubin et al. 1958 und 1959, Bergqvist 1959, Flagerup 1959, Mackinnon 1959, Schwander 1959, Treppinger 1959, Kuntz 1960, Spink 1960) bekannt. Wir wissen aus Röntgenbefunden, daß eine ganze Reihe unserer Patienten inaktive spezifische Lungenprozesse haben. Wir haben in keinem Fall ein Aufflammen solcher Prozesse unter der Dauerbehandlung mit Corticosteroiden erlebt. Es ist ferner eine weit verbreitete Meinung, daß die Verwendung von Corticosteroiden im Falle bakterieller Infekte der Atemwege die gleichzeitige Anwendung von Antibiotika erforderlich macht ("Abdecken" mit Antibiotika). Wir haben nie eine Verschlimmerung chronischer oder akuter bakterieller Bronchialinfekte infolge fortgesetzter Corti-

Anamnese, klinische Symptome, Serumlabilitätsproben und Serumelektropherogramm einen Leberschaden vermuten liessen.

Das Krankengut setzte sich folgendermassen zusammen:

I. Fälle mit normalem Ausfall des Zweifarbstofftests:

a. Rechtsherzinsuffizienz	3	Fälle
b. Gallenblasenerkrankungen	6	"
c. Lungen-Tbc. und Leukämie	1	Fall
d. Zustand nach Hepatitis	1	"
e. Chronische Polyarthritis	1	"
f. Ovarial-Ca. mit Aszites	1	"
g. Bronchial-Ca.	1	"
h. Hyperthyreose	1	"
insgesamt:	15	Fälle

II. Kranke mit Lebercirrhose:	12	Fälle
davon:		
laparoskopisch gesichert	11	"
klinisch und biochemisch gesichert	1	Fall
III. Kranke mit chronischer, cardial bedingter Leberstauung:	14	Fälle
IV. Kranke mit akuter Hepatitis epidemica:	4	"
V. Kranke mit chronischer Cholecystitis und Cholangiolitis und secundärem Leberparenchymschaden:	5	"

Labormethodisch wird folgendermassen verfahren:

A. Bestimmung des Plasmavolumens:

a. Injektion von loo mg Trypanrot beim 2-Farbstoff-Test, elektrophotometrische Messung der Trypanrotextinktion im Serum lo min. p.I., Ablesen des zugehörigen Konzentrationswertes (mg %) aus der Eichkurve, Division der injizierten Trypanrotmenge durch die lo min. p.I. ermittelte Konzentration im Serum (mg)und Multiplikation des Ergebnisses mit loo = ml Plasmavolumen.

b. Division des Plasmavolumens (ml) durch das Körpergewicht (kg) = ml/kg Körpergewicht.

B. Bestimmung der Anfangskonzentration des BSP im Serum:

I. Nach Injektion von mg/kg Körpergewicht beim einfachen BSP-Test.

II. Nach einheitlicher Injektion von 3oo mg beim 2-Farbstoff-Test.

In beiden Fällen Division der injizierten Farbstoffmenge (mg) durch das Plasmavolumen (ml) und Multiplikation des Ergebnisses mit loo = mg % Anfangskonzentration.

Dabei wurde auch die Anfangskonzentration für den einfachen BSP-Test mit Hilfe des beim 2-Farbstoff-Test ermittelten Plasmavolumens errechnet. Nachdem 3 Tage vor Beginn der Untersuchungen evtl. verordnete Diuretica und Aszitespunktionen abgesetzt wurden, glaubten wir voraussetzen zu dürfen , dass während der Versuchsdauer keine wesentliche Änderung des Plasmavolumens auftritt.

Der 2-Farbstoff_Test wurde regelmässig 4-6 Tage nach dem einfachen BSP-Test am gleichen Patienten durchgeführt. Diese Reihenfolge erwies sich als zweckmässig, weil oft 1 Woche p.I. noch Trypanrot im Serum nachgewiesen werden konnte.

C. Ermittlung der BSP-Konzentration im lo min. p.I. (mg %):

I. Nach Injektion von 5 mg/kg Körpergewicht beim einfachen BSP-Test.

II. Nach einheitlicher Injektion von 3oo mg beim 2-Farbstoff-Test.

Blutentnahme genau lo min. p.I., elektrophotometrische Messung der BSP-Extinktion im Serum, Ablesen der entsprechenden Konzentration (mg %) aus der Eichkurve.

D. Bestimmung der Eliminationsgrösse des BSP 1o min. p.I. (% der Anfangskonzentration) :

I. Nach Injektion von mg/kg Körpergewicht beim einfachen BSP-Test.

II. Nach einheitlicher Injektion von 3oo mg + 1oo mg Trypanrot beim 2-Farbstoff-Test.

Differenz zwischen Anfangskonzentration (mg %) und BSP-Konzentration 1o min. p.I. = BSP-Schwund bis zur 1o. Minute p.I. (mg %).

$$\frac{\text{Farbstoffschwund (mg \%) . 1oo}}{\text{Anfangskonzentration (mg \%)}} = \text{Eliminationsgrösse 1o min. p.I. (\% der Anfangskonzentration).}$$

E. Bestimmung der BSP-Konzentration im Serum 6o min. p.I.(mg %):

Blutentnahme 6o min. p.I., elektrophotometrische Messung der BSP-Extinktion im Serum, Ablesen der entsprechenden Konzentration (mg %) aus der Eichkurve.

F. Bestimmung der Eliminationsgrösse des BSP 6o min. p.I. (% der Anfangskonzentration):

Differenz zwischen Anfangskonzentration und BSP-Konzentration 6o min. p.I. = Farbstoffschwund bis zur 6o. Minute p.I. (mg %).

$$\frac{\text{Farbstoffschwund (mg \%) . 1oo}}{\text{Anfangskonzentration (mg \%)}} = \text{Eliminationsgrösse des BSP 6o min.p.I. (\% der Anfangskonzentration).}$$

G. Ergebnis des Zweifarbstofftestes:

Dieser Wert lässt sich nach der von ZIMMER angegebenen Formel

$$\frac{\text{ermittelte Eliminationskonstante . 1oo}}{\text{Grenzeliminationskonstante}}$$

errechnen. Aus dieser Formel hat ZIMMER Diagramme entwickelt, die es ermöglichen, aus der Trypanrotkonzen-

tration und der BSP-Konzentration im Serum lo min.p.I. die Leberexkretionsleistung direkt abzulesen. Zur Berechnung der Eliminationskonstanten s. H.

Die Grenzeliminationskonstante (nach ZIMMER o,lo3) gibt die Mindestgrösse der Eliminationskonstanten bei normaler Leberfunktion an.

H. <u>Eliminationskonstante beim Zweifarbstoff-Test = Mass der Leberexkretionsleistung</u>:

Nach dem Exponentialgesetz lautet die Formal für die Eliminationskonstante

$$k = \frac{\ln y_1 - \ln y_2}{t_2 - t_1}$$

Damit lässt sich " k " aus folgenden Werten errechnen:

Y_1 = Anfangskonzentration des BSP

y_2 = BSP-Konzentration lo min. p.I.

t_2 = lo Minuten

t_1 = o Minuten = Beginn der BSP-Elimination.

ZIMMER verfährt dabei so, als sei der Ausgangswert des Exponentialen Blutspiegelabfalls zur Zeit o min. die errechnete Anfangskonzentration. Tatsächlich wird dieser Wert weder zur Zeit o min. noch überhaupt je erreicht, weil bis zur gleichmässigen Verteilung des BSP im Blut schon ein Teil der injizierten Farbstoffmenge ausgeschieden ist.

Die Tabellen I - V enthalten die ermittelten Werte.

Die Tabellen IIa - Va zeigen das Ausmass der nicht dem Exponentialgesetz folgenden BSP-Elimination bei Störungen der exkretorischen Leberfunktion.

Es handelt sich um fiktive Werte, zu deren Ermittlung das Ende der 2. Phase der BSP-Eliminationskurve 2o min.p.I. angenommen wurde. Der BSP-Blutspiegel zu diesem Zeitpunkt

-Tabelle I-

Vergleich des Zweifarbstofftestes mit dem einfachen BSP-Test bei Fällen mit normalem ausfall des Zweifarbstofftestes.

Nr.	Geschlecht - Alter	A Plasmavolumen ml	A Plasmavolumen ml/kg Körpergewicht	B Anfangskonzentration des BSP i.Serum mg%		C BSP-Konzentration i.S. 10 min.p.I. mg%		D Eliminationsgröße des BSP 10 min.p.I. % der Anfangskonzentration		E BSP-Konzentration i.Serum 60 min. p.I. mg%	F Eliminationsgröße des BSP 60min.p.I. % der Anfangskonzentration	G Leberexkretionsleistung % der Norm	H Eliminationskonstante	
		a	b	I	II	I	II	I	II				I	II
1	49	2700	47	10,7	11,7	1,9	3,6	82,3	64,0	0,0	100	100	0,173	0,113
2	73	2400	51	9,8	12,5	2,0	3,6	79,6	71,2	0,0	100	100	0,159	0,125
3	64	2900	35	14.4	10,4	3,6	2.0	75,0	80,8	0,0	100	100	0,139	0,165
4	32	2100	40	12,2	14,3	3,4	4,7	72,1	67,1	0,0	100	100	0,128	0,111
5	32	3000	40	12,6	10,0	3,9	3,6	69,0	74,0	0,0	100	100	0,117	0,103
6	61	3000	52	9,7	10,0	1,2	2,7	87,6	73,0	0,1	99,0	100	0,209	0,131
7	49	2800	50	9,6	10,7	2,2	3,2	77,1	70,1	0,1	99,0	100	0,147	0,121
8	53	3400	45	11,0	8,8	3,8	3,2	65,9	63,6	0,1	99,0	100	0,106	0,103
9	25	3300	39	12,7	9,1	3,6	2,4	71,1	73,8	0,15	98,2	100	0,126	0,133
10	73	2600	49	10,2	11,5	2,3	3,4	77,4	74,0	0,15	98,5	100	0,149	0,122
11	36	2600	44	11,3	11,5	2,4	3,6	78,8	68,7	0,2	98,7	100	0,155	0,166
12	62	2700	41	12,5	11,1	3,2	3,2	74,7	71,2	0,3	97,3	100	0,136	0,123
13	46	2700	41	12,1	11,1	3,2	3,2	74,7	71,2	0,3	97,3	100	0,133	0,123
14	62	3000	37	13,5	10,0	4,6	3,3	65,9	69,0	0,3	97,8	100	0,108	0,152
15	31	2200	39	13,0	12,3	2,9	2,7	77,4	78,0	1,0	92,2	100	0,150	0,152
Mittelwerte:			43,0	11,7	11,0			75,3	71,1		99,4 *		0,142	0,123
			± 4,0	± 0,4	± 0,4			± 1,5	± 1,2		± 0,2	±	0,006	±0,004
Abweichung:			± 9,3%	± 3,4%	± 3,6%			± 2,0%	± 1,7%		± 0,2%	±	4,2%	±3,3%

I = einfacher BSP-Test, II = Zweifarbstofftest

* = Mittelwert der Fälle 1-10, die mit beiden Methoden Normalbefunde aufwiesen

-Tabelle II-

Vergleich des Zweifarbstofftestes mit dem einfachen BSP-Test bei Fällen mit Lebercirrhosen.

Nr.	Geschlecht - Alter	A Plasmavolumen ml	A Plasmavolumen ml/kg Körpergewicht	B Anfangskonzentration des BSP i.Serum mg% I	B Anfangskonzentration des BSP i.Serum mg% II	C BSP-Konzentration i.S. 10 min.p.I. mg% I	C BSP-Konzentration i.S. 10 min.p.I. mg% II	D Eliminationsgröße des BSP 10 min.p.I. % der Anfangskonzentration I	D Eliminationsgröße des BSP 10 min.p.I. % der Anfangskonzentration II	E BSP-Konzentration i.Serum 60 min. p.I. mg%	F Eliminationsgröße des BSP 60min.p.I. % der Anfangskonzentration	G Leberexkretionsleistung der Norm	H Eliminationskonstante I	H Eliminationskonstante II
		a	b											
1	78	2700	36	14,1	11,1	10,1	8,2	28,4	26,1	6,4	54,6	30	0,033	0,033
2*	71	3400	52	9,7	8,8	5,6	6,5	42,3	26,1	2,4	75,3	30	0,055	0,030
3*	58	4500	80	8,2	6,7	5,8	4,8	29,3	28,4	2,5	62,5	32	0,035	0,033
4*	43	4100	62	8,1	7,3	5,7	5,2	29,7	28,8	1,8	77,8	34	0,035	0,034
5*	52	4300	47	10,5	7,0	6,1	5,1	41,9	27,1	2,7	74,3	35	0,054	0,032
6*	37	3000	56	9,2	10,2	5,5	6,6	40,3	35,3	2,6	71,7	42	0,051	0,044
7*	60	3200	52	9,6	9,5	4,5	6,0	54,2	36,8	2,1	78,1	45	0,066	0,046
8	55	4200	42	11,9	7,1	6,8	4,4	42,9	38,0	3,6	69,3	47	0,056	0,048
9	62	3800	47	10,7	8,0	7,0	4,7	34,4	41,0	6,1	43,0	50	0,042	0,058
10*	63	4600	54	9,3	6,5	5,1	3,4	45,2	47,7	0,7	92,6	64	0,060	0,065
11	68	3200	42	12,0	9,4	5,0	4,4	57,5	53,2	2,2	81,7	73	0,088	0,076
12	66	3200	47	10,7	9,4	4,8	4,2	55,1	55,3	0,6	94,4	80	0,080	0,081
Mittelwerte:			50,0 ± 2,0										0,055	0,048

* = dekompensierte Lebercirrhose mit Aszites

-Tabelle III-

Vergleich des Zweifarbstofftestes mit dem einfachen BSP-Test bei Fällen mit cardial bedingter Leberstauung.

Nr.	Geschlecht - Alter	A Plasmavolumen ml	A Plasmavolumen ml/kg Körpergewicht a	A Plasmavolumen ml/kg Körpergewicht b	B Anfangskonzentration des BSP i.Serum mg% I	B Anfangskonzentration des BSP i.Serum mg% II	C BSP-Konzentration i.S. 10 min.p.I. mg% I	C BSP-Konzentration i.S. 10 min.p.I. mg% II	D Eliminationsgröße des BSP 10 min.p.I. % der Anfangskonzentration I	D Eliminationsgröße des BSP 10 min.p.I. % der Anfangskonzentration II	E BSP-Konzentration i.Serum 60 min. p.I. mg%	F Eliminationsgröße des BSP 60min.p.I. % der Anfangskonzentration	G Leberexkretionsleistung % der Norm	H Eliminationskonstante I	H Eliminationskonstante II
1	67	4000	61		8,3	7,5	5,2	6,2	38,3	17,3	0,8	89,9	20	0,047	0,020
2	66	4500	100		5,0	6,7	3,5	5,1	30,0	23,9	0,7	83,2	25	0,036	0,027
3	54	3500	56		9,0	8,6	7,1	6,6	21,1	23,3	3,5	61,1	27	0,023	0,027
4	53	3400	62		8,6	8,8	5,3	6,1	38,4	29,5	3,4	60,7	35	0,048	0,037
5	38	3100	55		9,2	9,7	6,0	6,1	34,8	37,9	1,0	89,1	45	0,042	0,046
6	80	2900	73		6,9	10,3	4,9	6,2	29,1	39,8	0,8	88,3	50	0,034	0,051
7	69	3200	65		7,8	9,4	4,4	5,3	43,6	43,6	0,3	96,2	55	0,057	0,057
8	65	3600	41		12,1	8,3	7,5	4,7	38,0	43,4	4,1	66,1	58	0,047	0,057
9	32	3100	54		9,3	9,7	5,0	5,1	46,2	47,5	0,8	91,0	62	0,063	0,064
10	57	4000	61		8,2	7,5	2,9	3,5	64,6	53,3	0,3	97,1	74	0,104	0,076
11	51	2800	42		12,1	10,7	4,9	5,1	59,5	52,3	0,8	93,8	75	0,090	0,074
12	57	3000	36		13,2	10,0	5,3	4,7	59,8	53,0	0,3	97,0	76	0,091	0,076
13	53	3100	44		11,4	9,7	5,0	4,3	56,1	55,7	0,6	94,7	80	0,082	0,081
14	60	2200	38		13,0	13,6	3,9	5,2	70,4	61,7	1,0	92,2	95	0,120	0,095
Mittelwerte:			56,0 ± 5,0											0,063	0,057

-Tabellen IV und V-

Nr.	Geschlecht - Alter	A Plasmavolumen ml	A Plasmavolumen ml/kg Körpergewicht a	A Plasmavolumen ml/kg Körpergewicht b	B Anfangskonzentration des BSP i.Serum mg% I	B Anfangskonzentration des BSP i.Serum mg% II	C BSP-Konzentration i.S. 10 min.p.I. mg% I	C BSP-Konzentration i.S. 10 min.p.I. mg% II	D Eliminationsgröße des BSP 10 min.p.I. % der Anfangskonzentration I	D Eliminationsgröße des BSP 10 min.p.I. % der Anfangskonzentration II	E BSP-Konzentration i.Serum 60 min. p.I. mg%	F Eliminationsgröße des BSP 60min.p.I. der Anfangskonzentration	G Leberexkretionsleistung der Norm	H Eliminationskonstante I	H Eliminationskonstante II
1	69	1900	32	13,3	15,8	6,0	9,6	54,9	32,2	3,9	70,7	46	0,080	0,050
2	53	2800	45	11,2	10,7	6,5	5,7	42,0	46,7	1,5	86,3	60	0,056	0,063
3	63	2100	35	14,0	14,3	5,9	6,2	57,9	57,0	1,3	90,7	83	0,090	0.084
4	20	4500	62	8,2	6,7	2,8	2,8	58,2	58,2	0,2	97,6	86	0,108	0,087
1	58	3000	45	11,0	10,0	2,8	4,0	74,5	60,0	0,5	95,6	90	0,137	0,092
2	62	2800	42	12,0	10,7	5,6	4,2	53,0	60,7	4,0	67,0	92	0,075	0,094
3	55	2900	44	11,3	10,3	3,8	4,0	66,4	61,2	0,3	97,3	93	0,109	0,095
4	38	3400	52	9,7	8,8	3,0	3,4	69,1	62,5	0,3	96,9	95	0,117	0,095
5	56	3400	45	11,0	8,8	3,8	3,2	65,9	63,6	1,1	90,0	98	0,105	0,101

Tabelle IV : Vergleich des Zweifarbstofftestes mit dem einfachen BSP-Test bei Hepatitis infectiosa nach Normalisierung der Bilirubinwerte im Serum.

Tabelle V : Vergleich des Zweifarbstofftestes mit dem einfachen BSP-Test bei Fällen mit sekundärem Leberparenchymschaden nach chronischer Cholezystitis.

Ausmaß der nicht dem Exponentialgesetz folgenden BSP-Elimination aus dem Serum.

	Nr.	Eliminationsgröße 60 min.p.I. % der Anfangskonzentration	Eliminationsgröße 20 min.p.I. % der Anfangskonzentration	Eliminationsgröße von der 20.Minute bis zur 60, " p.I. % der Anfangskonzentration
Tabelle II a	1	54,6	49,6	+ 5,0
	2	75,3	68,0	+ 7,3
	3	62,5	41,0	+ 21,5
	4	77,8	49,4	+ 28,4
	5	74,3	42,6	+ 31,7
	6	51,1	64,1	- 13,0
	7	78,1	77,6	+ 0,5
	8	69,3	67,2	+ 2,1
	9	43,0	57,0	- 14,0
	10	92,6	69,4	+ 23,2
Tabelle III a	1	89,9	60,1	+ 29,8
	2	83,2	50,0	+ 33,2
	3	61,1	37,8	+ 23,3
	4	60,7	62,2	- 1,5
	5	89,1	57,6	+ 21,5
	6	88,3	49,3	+ 39,0
	7	96,2	67,9	+ 28,3
	8	66,1	61,2	+ 4,9
	9	91,0	71,0	+ 20,0
	10	97,1	87,4	+ 9,7
	11	93,8	83,5	+ 10,3
	12	97,0	84,1	+ 12,9
	13	94,7	80,7	+ 14,0
	14	92,2	90,7	+ 1,5
Tabelle IV a	1	70,7	79,7	- 9,0
	2	86,3	66,1	+ 20,2
	3	90,7	81,8	+ 8,9
	4	97,6	100,0	- 2,4
Tabelle V a	1	95,6	100,0	- 4,4
	2	67,0	78,3	- 11,3
	3	97,3	98,8	- 1,5
	4	96,9	100,0	- 3,1
	5	99,0	88,0	+ 11,0

Tabelle II a : bei Fällen mit Lebercirrhose
Tabelle III a: bei Fällen mit cardial bedingter Leberstauung
Tabelle IV a : bei Fällen mit Hepatitis infectiosa
Tabelle V a : bei Fällen mit sekundärem Leberparenchymschaden nach chronischer Cholezystitis

Darstellung des vom 2-Farbstofftest durch Messung erfaßten Anteils der Gesamtelimination des BSP.

BSP-Retention 60 min.p.I.

Eliminationsgröße zwischen der 10. und 60. Minute p.I.

Eliminationsgröße 10 min.p.I.

Tabelle Ib
100% Leberexkretionsleistung beim 2-Farbstofftest.

Tabelle IIb
Lebercirrhose

Ordinate: % der Anfangskonzentration.

Die Säulen sind in der Reihenfolge der Tabellen I und II nebeneinander geordnet.

liess sich aus den einzelnen Anfangskonzentrationen und den dazugehörenden 1o min.-Werten der Tabellen II - Vgraphisch ermitteln. Die Differenz aus den Eliminationsgrössen 6o min. p.I. und 2o min. p.I. in % der Anfangskonzentration gibt den Farbstoffanteil an, der erst während der 3. Phase aus dem Blut eliminiert worden sein müsste, wenn bis zur 2o. Minute p.I. ein exponentialer Blutspiegelabfall des BSP stattgefunden hätte.

Die Tabellen I$_b$und II$_b$sollen den Teil der Gesamtelimination des BSP aus dem Blut darstellen, der vom 2-Farbstoff-Test durch Messung erfasst wird.

Auswertung

Zu A.

1. In unseren Untersuchungen an Patienten mit normalem Ausfall des 2-Farbstoff-Testes (Tabelle I) betrug das mit dem Trypanrot bestimmte Plasmavolumen im Mittel 43 $\pm$ 4 ml/kg Körpergewicht. Dieser Wert steht in ausreichender Übereinstimmung mit der Angabe von 41 ml/kg Körpergewicht in den wissenschaftlichen Tabellen von GEIGY.

2. Das Plasmavolumen bei 12 Patienten mit gesicherter Lebercirrhose (Tabelle II) lag mit einem Mittelwert von 5o $\pm$ 2 ml/kg Körpergewicht um 2o % über der Norm. Dieser Befund stimmt nicht mit den Beobachtungen von EBERHARD und GRAEFE (31) überein, wonach bei chronischen Lebererkrankungen eine Verminderung des Plasmavolumens eintreten soll. In diesem Untersuchungskollektiv bestand allerdings in 7 Fällen Aszites, der möglicherweise den Verteilungsraum für albumingebundenes Trypanrot vergrössern konnte, so dass ein zu grosses Plasmavolumen vorgetäuscht wurde.

3. Wie zu erwarten war, zeigten alle Patienten mit chro-

nischer Herzinsuffizienz und Stauung im grossen Kreislauf eine Plasmavolumenvermehrung gegenüber der Norm, die in unseren Untersuchungen (Tabelle III) 3o % betrug. Mittelwert 56 ± 5 ml/kg Körpergewicht.

4. Das Plasmavolumen bei akuter Hepatitis und sekundärem Leberschaden nach chronischen Gallenblasenerkrankungen liess unter Berücksichtigung der geringen Zahl der Fälle keine wesentliche Abweichung von der Norm erkennen. (Tabelle IV und V).

Zu B.

Nach RIESS und SCHÖN (88) sollen bei der BSP-Dosierung nach dem Körpergewicht grössere Schwankungen der Anfangskonzentration auftreten, als bei einer Einheitsdosierung von 3oo mg.

In unseren Untersuchungen wurde dagegen bei der Dosierung nach dem Körpergewicht keine grössere Schwankungsbreite der Anfangskonzentration festgestellt als bei der Einheitsdosierung von 3oo mg. Eine Gegenüberstellung der entsprechenden Abweichungen vom Mittelwert der Anfangskonzentrationen zeigt die nachfolgende Tabelle VI.

	Mittelwerte der Anfangskonzentrationen (mg %)		Abweichung (% des Mittelwertes).	
	I	II	I	II
	nach Injektion von 5 mg BSP/kg Körpergewicht	nach Injektion von 3oo mg BSP		
Tabelle I	11,4 ± o,4	11,o ± o,4	± 3,4	± 3,6
Tabelle II	1o,3 ± o,5	8,4 ± o,4	± 4,9	± 4,8
Tabelle III	9,6 ± o,6	9,3 ± o,5	± 6,2	± 5,4

Zu C.

Die BSP-Konzentration 1o min. p.I. wurde nur deshalb angegeben, weil sich aus diesem Messwert und der Anfangskon-

zentration die unter D aufgeführte Eliminationsgrösse und die jeweiligen Eliminationskonstanten (H) berechnen lassen.

Zu D.

Die Eliminationsgrösse 1o min. p.I. weist in Abhängigkeit von dem jeweiligen Grad der Leberschädigung so grosse Schwankungen auf, dass in Bezug auf diesen Wert die in den Tabellen II bis V zusammengestellten Fälle nicht als einheitliches Untersuchungskollektiv gelten können. Es wurden darum Mittelwerte nur für die Tabelle I errechnet.

Aus diesen Grössen lassen sich folgende Feststellungen treffen:

1. Die mittlere Eliminationsgrösse für BSP beträgt bei normaler Leberexkretionsleistung (Tabelle I) 1o min. p.I. für den 2-Farbstoff-Test 71,1 % und für den einfachen BSP-Test 75,3 % der Anfangskonzentration. Auch in unseren Fällen mit pathologisch verminderter Exkretionsfunktion der Leber haben wir die individuellen Eliminationsgrössen mit dem 2-Farbstoff-Test niedriger bestimmt als mit dem einfachen BSP-Test (Tabelle II - V).

2. Bei Störungen der exkretorischen Leberfunktion (Tabelle II - V) wurden die Eliminationsgrössen 1o min. p.I. in jedem Fall kleiner gefunden als der aus Tabelle I ermittelte Normalwert.

Zu E.

In 5 von 15 Fällen, bei denen der 2-Farbstoff-Test normal ausfiel, bestand 6o min. p.I. eine pathologisch erhöhte BSP-Retention über o,2 mg % (Tabelle I, Fall 11 - 15).

Bei pathologischem Ausfall des 2-Farbstoff-Tests (Tabelle II - V) wurde in allen Fällen 6o min. p.I. eine BSP-Retention über o,2 mg % gefunden.

Zu F.

Die mittlere Eliminationsgrösse 6o min. p.I. wurde nur

aus den Fällen 1 - 1o der Tabelle I errechnet, die auch beim einfachen BSP-Test keine Einschränkung der exkretorischen Leberfunktion erkennen liessen. Dabei ergab sich, dass von der gesunden Leber bis zur 6o.Minute p.I. im Mittel 99,4 % der injizierten Farbstoffmenge aus dem Blut eliminiert werden. Die Abweichung von diesem Mittelwert war mit o,2 % ausserordentlich gering.

Zu G.

Die mit dem 2-Farbstofftest festgestellte Leberexkretionsleistung steht in keiner konstanten Relation zu dem Ergebnis des einfachen BSP-Tests. In den Fällen I und 2 der Tabelle II wurde z.B. eine Leberexkretionsleistung von 3o % ermittelt, während der einfache BSP-Test 6o min. p.I. im Fall 1 eine Eliminationsgrösse von 54,6 %, im Fall 2 von 75,3 % der Anfangskonzentration zeigte.

Zu H.

Für ein normales Ergebnis des 2-Farbstoff-Tests musste die Eliminationskonstante mindestens den Wert o,1o3 annehmen. In unseren Untersuchungen an Personen mit normaler Leberexkretionsleistung wurde mit dem einfachen BSP-Test für die mittlere Eliminationskonstante der Wert o,142 $\pm$ o,oo6 errechnet. Die aus dem gleichen Untersuchungskollektiv mit dem 2-Farbstoff-Test festgestellte mittlere Eliminationskonstante ergab einen um 13 % kleineren Wert, nämlich o,123 $\pm$ o,oo4.

Die Abweichung betrug in unseren Untersuchungen 4,2 % des Mittelwertes beim einfachen BSP-Test und 3,3 % des Mittelwertes beim 2-Farbstoff-Test.

Die mit dem 2-Farbstoff-Test ermittelten Eliminationskonstanten bei Leberschädigungen (Tabelle II - V) liegen ausnahmslos unter dem von ZIMMER angegebenen Grenzwert o,1o3. Auch in diesen Fällen wurde die individuelle Eliminationskonstante mit dem 2-Farbstoff-Test regelmässig kleiner vorgefunden als mit dem einfachen BSP-Test.

Die Differenz wurde dabei auffallend konstant gefunden. Sie betrug in Tabelle I - 13 %, in Tabelle II - 13 %, in Tabelle III - 10 %, in Tabelle IV - 14 % und in Tabelle V - 13 % des Wertes, der mit dem einfachen BSP-Test ermittelten mittleren Eliminationskonstanten. Diese Differenz könnte dadurch entstehen, dass beim 2-Farbstoff-Test ein Teil der Serumalbumine durch Trypanrot blockiert wird. Damit würde das Konzentrationsgefälle vom Blut in die Leberzelle für albumingebundenes BSP kleiner als bei Verabreichung von BSP ohne Trypanrot, was eine Verlangsamung der Eliminationsgeschwindigkeit in der 2. Eliminationsphase bewirken könnte.

Diskussion und Schlussfolgerungen.

Bei der Dosierung von 5 mg /kg Körpergewicht betrug die mittlere Anfangskonzentration bei gesunden Versuchspersonenin unseren Untersuchungen 11,4 mg % $\pm$ 3,4 %. In diesen Fällen zeigten die Anfangskonzentrationen ausreichende Übereinstimmung und erlaubten vergleichbare quantitative Aussagen in Bezug auf Ablauf und Ergebnis des Eliminationsprozesses.

Durch Grössenänderungen des Plasmavolumens als Folge von Lebercirrhosen oder extrahepatischen Erkrankungen traten dagegen z.T. erhebliche Abweichungen der einzelnen Anfangskonzentrationen vom mittleren Normalwert auf, die jedoch keine Auswirkung auf das Ergebnis des einfachen BSP-Tests erkennen liessen. Eine Erklärung hierfür ergibt sich aus der Interpretation der Eliminationskurve des BSP, wonach die Höhe der Anfangskonzentration lediglich die Geschwindigkeit des Eliminationsprozesses während des exponentialen Blutspiegelabfalls beeinflusst und sich in der 3. Phase des Eliminationsprozesses nicht mehr auf die Höhe des Blutspiegels auswirkt.

Über den zeitlichen Ablauf der BSP-Elimination aus dem Blut

durch die intakte Leber erlauben unsere Untersuchungen folgende Aussagen:

Innerhalb einer Schwankungsbreite von ± 3,4 % der mittleren Anfangskonzentration 11,4 mg % werden bis zur 1o. Minute p.I. 75,3 % und bis zur 6o. Minute p.I. 99,4 % der injizierten BSP-Menge aus dem Blut eliminiert. Die Abweichungen betragen 1o min. p.I. ± 2,o % und 6o min. p.I. ± o,2 % des Mittelwertes.

Der Normalbereich der Eliminationsgrösse 1o min. p.I. ist also wesentlich (1o mal) grösser als der Normalbereich für die Eliminationsgrösse 6o min. p.I. (Der Normalbereich für die Eliminationskonstante entspricht in der Grössenordnung dem Normalbereich des 1o min.-Wertes).

Weil bei dem 2-Farbstoff-Test die von der Eliminationskonstante abhängige Eliminationsgrösse 1o min. p.I. zur Beurteilung der exkretorischen Leberfunktion herangezogen wird, während dem Ergebnis des einfachen BSP-Tests der 6o min.-Wert zugrunde liegt, war zu vermuten, dass der einfache BSP-Test wegen seines kleineren Normalbereichs Störungen der exkretorischen Leberfunktion empfindlicher anzeigt als der 2-Farbstoff-Test.

Ein Vergleich der Spalten E und H in Tabelle I scheint diese Annahme zu bestätigen, denn in 5 von 15 Fällen deckte das Ergebnis des einfachen BSP-Tests eine Beeinträchtigung der exkretorischen Leberfunktion gegenüber diesem Farbstoff auf, die mit dem 2-Farbstoff-Test nicht festgestellt werden konnte.

Dabei lag in diesen Fällen (1 - 15 der Tabelle I) nicht nur die absolute Höhe der BSP-Retention 6o min. p.I. über o,2 mg %, sondern es wurden bis zu diesem Zeitpunkt auch weniger als 99,4 % ± o,2 % der injizierten Farbstoffmenge aus dem Blut eliminiert. Die einzelnen Abweichungen betrugen o,7, - 2,1, - 1,6, - 2,1 - und 7,1 % des Mittelwertes, also weit mehr, als die erlaubte Abweichung von o,2 % und zeigten damit eine nicht unerhebliche Einschränkung der exkretorischen Leberfunktion an. Dagegen lagen die entsprechen-

den Eliminationsgrössen 1o min. p.I. zum Teil sogar über dem Normalwert von 75,3 %, so dass in diesen Fällen nicht allein die Grösse des Normalbereichs Ursache der geringeren Empfindlichkeit des 2-Farbstoff-Tests sein kann.

Hierzu lässt sich nach unseren Untersuchungen folgendes aussagen:

Der vom 2-Farbstoff-Test erfasste BSP-Schwund aus dem Blut 1o min. p.I. beträgt bei Gesunden (Tabelle I) im einfachen BSP-Test 75 %, im 2-Farbstoff-Test 71 % der Anfangskonzentration. Unter der Voraussetzung, dass der exponentiale Blutspiegelabfall des BSP bis zur 2o. Minute p.I. dauert, lässt sich aus der Anfangskonzentration und aus der BSP-Konzentration 1o min. p.I. die Eliminationskonstante und damit die Eliminationsgrösse 2o min. p.I. errechnen. Sie beträgt nach ZIMMER über 9o % und in unseren Untersuchungen 97 % der Anfangskonzentration. Damit steht fest, dass der 2-Farbstoff-Test bei Gesunden den überwiegenden Teil des quantitativen BSP-Abstroms aus dem Blut erfasst, und dass in diesen Fällen die Eliminationskonstante als Mass der exkretorischen Leberfunktion gelten kann.

Dagegen zeigen unsere Untersuchungen an Leberkranken ein ganz anderes Bild. In den Tabellen IIa - Va ist das Ausmass der nicht dem Exponentialgesetz folgenden Elimination bei Leberkranken angegeben. Daraus ergibt sich, dass in dem Kollektiv der Lebercirrhosen (Tabelle IIa) nach Beendigung des exponentialen Blutspiegelabfalls noch bis zu 31,7 % der injizierten Farbstoffmenge ausgeschieden werden können, das sind 42 % der bis zur 6o. Minute p.I. eliminierten Farbstoffmenge.

In Tabelle III (Stauungsleber) liegt dieser Wert noch höher und beträgt 39 % der Anfangskonzentration bzw. 44,2 % der Gesamtelimination bis zur 6o. Minute p.I.

Darüber hinaus ist den Tabellen IIa - Va zu entnehmen, dass

bei pathologischer Leberexkretionsleistung die aus dem 1o min.-Wert und der Anfangskonzentration ermittelten Eliminationsgrösse 2o min. p.I. in 1o von 35 Fällen höher liegt, als der 6o min. p.I. tatsächlich gemessene Farbstoffschwund. Es muss also in diesen Fällen der Übergang vom exponentialen Blutspiegelabfall in eine langsamere Elimination früher stattgefunden haben als 2o min. p.I. Möglicherweise tritt diese vorzeitige Beendigung der 2. Eliminationsphase öfter auf als unsere Untersuchungen erkennen lassen. Leider haben wir mit Rücksicht auf den oft schlechten Allgemeinzustand der Leberkranken die Eliminationsgrösse 2o min. p.I. nicht bestimmt, sondern uns auf die Angaben in der Literatur verlassen, wonach auch bei verminderter Leberexkretionsleistung der exponentiale Blutspiegelabfall bis etwa zur 2o. Minute p.I. dauern soll.

Aus unseren Untersuchungen an Leberkranken ergibt sich also:

1. Bei pathologisch verminderter Leberexkretionsleistung wird durch den 2-Farbstoff-Test nur ein Teil der BSP-Elimination aus dem Blut erfasst, der sowohl zur injizierten wie zur eliminierten Farbstoffmenge keine konstante Relation erkennen lässt und darum die Beurteilung der noch vorhandenen Exkretionsleistung nicht ermöglicht.

2. Die BSP-Menge, die nach Beendigung des exponentialen Blutspiegelabfalls eliminiert wurde, war in unseren Untersuchungen oft grösser als die in der Literatur (2o, 38, 1o8) mit ca. 25 % der Anfangskonzentration angegebenen extrahepatischen Schwundrate. Zusätzlich muss berücksichtigt werden, dass wegen des ausserordentlich langsamen Ablaufs der extrahepatischen Elimination die extrahepatische Schwundrate des BSP 6o min. p.I. wesentlich niedriger veranschlagt werden muss als 25 % der injizierten Farbstoffmenge.

Aufgrund unserer Untersuchungen und in Übereinstimmung mit

den Untersuchungen von KONITZER und Mitarbeiter), sowie mit der Interpretation der Eliminationskurven des BSP sehen wir auch die 3., nicht dem Exponentialgesetz folgende Phase der BSP-Elimination aus dem Blut als leberspezifisch an, und betrachten die Vernachlässigung dieses Anteils der gesamten Farbstoffelimination als eine wesentliche Ursache für die geringere Empfindlichkeit des 2-Farbstoff-Tests, die unsere Untersuchungen im Vergleich mit dem einfachen BSP-Test ergeben haben.

Zusammenfassung.

An 5o Patienten wurde die exkretorische Funktion der Leber sowohl mit dem einfachen BSP-Test in der Modifikation nach PEZOLD (6o min.-Wert), als auch mit dem 2-Farbstoff-Test nach ZIMMER bestimmt.

Untersucht wurden 28 Frauen im Alter von 31-8o Jahren und 22 Männer im Alter von 2o-78 Jahren. Dieses Untersuchungsgut stellt eine Auswahl aus einer grösseren Untersuchungsreihe dar, und zwar wurden nur solche Fälle ausgewählt, bei denen alle Blutentnahmen exakt durchgeführt werden konnten.

Es handelte sich um Kranke, bei denen entweder ein klinisch begründeter Verdacht auf eine Leberparenchymschädigung bestand oder eine Leberparenchymerkrankung leichten bis schweren Grades biochemisch und meist auch bioptisch gesichert war.

Der Vergleich beider Methoden erbrachte folgende Ergebnisse:

1. Bei 15 von 5o Patienten wurden mit dem 2-Farbstoff-Test normale Werte für die Leberexkretionsleistung ermittelt.

   Von diesen 15 Fällen war beim einfachen BSP-Test die Farbstoffretention in 5 Fällen pathologisch erhöht.

   Es wurden somit mit dem einfachen BSP-Test bei 5 von 15 Fällen, d.h. in 33 % der Fälle, eine Schädigung der exkretorischen Funktion diagnostiziert, die uns unter Zu-

hilfenahme des 2-Farbstoff-Tests entgangen wäre.

Demgegenüber verlief der einfache BSP-Test in keinem Fall von pathologischem Ausfall des 2-Farbstoff-Tests normal.

2. Es liess sich keine konstante Relation zwischen den Ergebnissen des 2-Farbstoff-Tests und der Höhe der BSP-Retention 6o min. p.I. auffinden.

3. Aus loo Untersuchungen des BSP-Blutspiegelabfalls ergab sich, dass der 2-Farbstoff-Test nach ZIMMER nur bei normaler und geringgradig geschädigter Leberexkretionsleistung den überwiegenden Teil der quantitativen BSP-Elimination beurteilen lässt. Dagegen wird mit dieser Methode bei einer Leberparenchymschädigung nur ein Teil der noch möglichen Gesamtelimination des BSP verglichen mit der " 6o min. p.I.-Elimination ", erfasst. Ihre Grösse unterliegt erheblichen und unberechenbaren individuellen Schwankungen und erlaubt daher keine ausreichende Beurteilung des wirklichen Eliminationsvermögens oder- nichtvermögens des Leberorgans.

4. Der vom 2-Farbstoff-Test nicht berücksichtigte Teil der Gesamtelimination bis zur 6o. Minute p.I. ist in manchen Fällen von Lebererkrankungen erheblich grösser, als die in der Literatur angegebene extrahepatische Schwundrate des BSP. Die BSP-Elimination durch die Leber erfolgt also nicht nur nach dem Exponentialgesetz.

5. Der Übergang vom exponentialen Blutspiegelabfall des BSP in eine langsamere Elimination scheint bei Lebererkrankungen häufig früher aufzutreten als 2o min. p.I.

6. Der Normalbereich (Abweichung vom Mittelwert) für die Ergebnisse des 2-Farbstoff-Tests ist etwa lo mal grösser als der Normalbereich der Ergebnisse des einfachen BSP-Tests.

Aufgrund dieser Befunde kommt dem einfachen BSP-Test eine grössere diagnostische Empfindlichkeit zu. Er ist zur Beurteilung der wirklichen Exkretionsleistung der Leber gegenüber dem Farbstoff Bromsulphalein besser geeignet als der 2-Farbstoff-Test.

Literaturverzeichnis

1. BADAWI, H.S., NOMEIR, A.M., ZAHER, R.A. — Factors influencing bromsulphalein retention and its evaluation in bilharzial hepatic fibrosis. J.Brit.Soc.Gastroenterology - GUT - 3: 318 (1962).

2. BENNHOLD, H. — Das menschliche Serumalbumin. Bull.Schweiz.Akad.Wiss. 17: 62 (1961)

3. BENNHOLD, H., OTT, H., WIECH, M. — Über den Bindungsunterschied lebergängiger und nierengängiger Substanzen an die Serumeiweisskörper. Dtsch.Med.Wschr. 75: 11 (1950).

4. BENNHOLD, H., SEYBOLD, G. — Der Aufnahmemechanismus plasmaeiweissgebundener Vitalfarbstoffe in speichernde Zellsysteme. Zschr.Exp. Med. 118: 407 (1952).

5. BIÖRCK, G., GARDELL, S., CARLBERGER, G., MEURMAN, L. — Excretion of rose bengal in bile. Nature, London 185: 847 (1960).

6. BRADUS, S., KORN, R.J., CHOMET, B., WEST, M., ZIMMERMANN, H.J. — Hepatic function and serum enzym levels in association with fatty metamorphosis of the liver. Amer.J.Med.Sci. 246: 35 (1963).

7. BRAUER, R.W., PESOTTI, R.L. — The removal of bromsulphthalein from blood plasma by the liver of the rat. J.Pharmacol.Exp.Ther. 97: 358 (1949)

8. BRAUER, R.W., PESOTTI, R.L. KREBS, J.S. — The distribution and excretion of S^{35} -labeled sulphobromphthalein-sodium administered to dogs by continuous infusion. J.Clin.Invest. 34: 35 (1955).

9. BRAUN, G., MEX, A., PEZOLD, F.A. — Klinische und experimentelle Studien über den " Bromsulphaleintest ". Dtsch.Arch.Klin.Med. 200: 520 (1953)

10. BRUGSCH, Th., HORSTERS, H. — Syncholie und Syncholika. Über die Ausscheidung künstlicher Farbstoffe durch Galle und Harn nach Tierversuchen. Arch.Exp.Path.Pharmacol. 124: 129 (1927).

11. BURKLE, J.S., GLIEDMAN, M.L., VESTAL, B.L. — External recording method for estimating hepatic blood flow with the use of radiogold. Gastroenterology 1: 112 (1959).

12. CANTAROW, A., WIRTS, G.W. — Excretion of bromsulphalein in bile. Proc.Soc.Exper.Biol.Med. 47: 252 (1941).

13. CANTAROW,A., WIRTS,G.W., SNIPE,W.J., MILLER,L.J.
Excretion of bilirubin and bromsulphalein in bile.
Amer.J.Physiol.154: 211 (1948).

14. CARBONE,J.V.,GRODSKY,G.M., HJELTE,V.
Effect of hepatic dysfunction on circulating levels of sulfobromophthalein and its metabolites.
J.Clin.Invest. 38: 1989 (1959).

15. CARBONE,J.V., GRODSKY,G.M.
Metabolism of sulfobromophthalein sodium (BSP).
Recent advances.
Gastroenterology 4: 659 (1960).

16. CLODI,P.H., SCHNACK,H., WEWALKA,F.
Die Aminosäureau[illegible]scheidung mit der Galle nach Bromsulphthalein.
Klin.Wschr. 22: 1195 (1959).

17. CLODI,P.H., SCHNACK,H.
Tierexperimentelle Untersuchungen über den sekretionshemmenden Einfluss anabol wirkender Steroide auf die Bromsulphophthaleinausscheidung durch die Leber.
Wien.Zschr.Inn.Med. 2: 50 (1962).

18. COHEN,E.S.,GIANSIRACUSA,J.E., ALTHAUSEN,T.L.
Studies on bromsulphaleinexcretion III:
The simultaneous performance of the bromsulphalein and rose bengal excretion test in individual with normal hepatic function.
Gastroenterology 25: 237 (1953).

19. COHEN,E.S.,ALTHAUSEN,T.L., GIANSIRACUSA,J.S.
Studies on bromsulphaleinexcretion IV:
Variations in the mechanism of hepatic excretory function when challenged with different Dyes.
Gastroenterology 30: 232 (1956)

20. COHN,R., LEVIN,R., STREICHER,D.
The rate of removal of intravenously injected bromsulphalein by the liver and extrahepatic tissues of the dog.
Amer.J.Physiol. 150: 299 (1947).

21. COMBES,B.
Biliary excretion by the rat of bromsulfalein as a conjugate of glycine and glutamic acid.
Science 129: 388 (1959).

22. COMBES,B., STAKELUM,G.S.
Conjugation of sulfobromophthalein sodium with glutathione in thioether linkage by the rat.
J.Clin.Invest. 39: 1214 (1960).

23. COMBES,B., STAKELUM,G.S.
A liver encyme that conjugates sulfobromophthalein sodium with glutathione.
Gastroenterology 40: 553 (1961).

24. COMBES,B. — The importance of conjugation with glutathione on sulfobromophthalein (BSP) transport from blood to bile. (Abstract). J.Clin.Invest. 41: 1351 (1962).

25. DIETL,V. — Die Leberfunktionsprüfung mit Bromsulphalein beim Säugling. Ärztl.Wschr. 1o: 2o6 (1956).

26. DITTRICH,H. — Die funktionelle Diagnostik akuter und chronischer Lebererkrankungen unter besonderer Berücksichtigung des Bromsulphaleintestes. Wien.Klin.Wschr. 67: 973 (1955).

27. DOST,F.H. — Der Blutspiegel. Georg Thieme-Verlag Leipzig (1953).

28. DOST,F.H. — Die Entwicklung des Clearanceverfahrens zu einer Funktionsprobe von allgemeiner klinischer Bedeutung. Zschr.Inn.Med. 13: 245 (1958).

29. DUBACH,U.C. — Erhöhte Bromsulfaleinretention nach Cholezystographie. Schweiz.Med.Wschr. 13: 393 (1962).

3o. EBER,O., PAILER,S. ZEICHEN,R. — Der Zweifarbstofftest in der Diagnostik unserer Erkrankungen mit besonderer Berücksichtigung der Lebererkrankungen. Wien.Z.Inn.Med. 43: 525 (1962).

31. EBERHARD,H., GRAEFE,G. — Untersuchungen über den Bromsulphaleintest als Leberfunktionsprobe. Ärztl.Wschr. 8: 1o57 (1953).

32. FALCK,J. — Klinische Studien zur Leberzirrhose Z.Inn.Med. 15: 771 (196o).

33. FELDER,O. — Wird die praktische Anwendung der Bromsulphaleinprobe durch Albuminmangel beeinträchtigt? Dtsch.Arch.Klin.Med.2o1:434 (1954).

34. FRAITURE,H.W.,HEEMSTRA,H., VEGTER,J.J.M.,MANDEMA,E. — Chromatographic separation of different bromsulphalein metabolites in urin and bile. Acta Medica Scandinavica 2: 153 (1959).

35. FREY,E. — Der Bromsulfaleintest und seine Bedeutung als Leberfunktionsprobe. Dtsch.Med.Wschr. 78: 1622 (1953).

36. FRIC,P., JARNIKOVÁ,B. — The value of rose bengal and bromsulphthalein for the diagnosis of the impaired patency of extrahepatic bile ducts and for the distinction of parenchymatous liver disease. Gastroenterologia 99: 182 (1963).

37. GAEBLER,H.O. — Determination of bromsulphalein in normal, turbid, haemolyzed or icteric serums. Amer.J.Clin.Path. 15: 452 (1945).

38. GIGES,B., MORSE,W.C., SHARON,W.S., WHYNN,J. — The recovery of bromsulphalein following intravenous and oral administration of the dye. Gastroenterology 24: 23 (1953).

39. GOLL,K.M. — Leberfunktionsprüfung mit Phenoltetrabromphthaleindinatriumsulfonat. Zschr.Inn.Med. 15: 3o5 (196o).

4o. GOODMAN,J. — Bromsulphalein-clearance; quantitative clinical test of liverfunction. Laborat.Clin.Med. 4o: 531 (1952).

41. GOODMAN,J., KINGSLEY,G.R. — Sulfobromphthalein clearance test. J.Amer.Med.Ass. 153: 462 (1953).

42. GRODSKY,G.M., CARBONE,J.V. FANSKA,R. — Identification of metabolites of sulfobromophthalein. J.Clin.Invest. 38: 1981 (1959).

43. GRODSKY,G.M., CARBONE,J.V., FANSKA,R. — Metabolism of sulfobromophthalein (BSP) in the human. Clin.Res. 7: 119 (1959). Abstr.

44. HAMRICK,L.W., MEYERS,J.I. — Eine Fehlerquelle bei der Bromsulphaleinprobe. J.Laborat.Clin.Med.45: 568(1955) ref.n. Dtsch.Med.Wschr. 4o: 1482 (1955).

45. HANUSCH,A. — Leberfunktionsdiagnostik mittels der Bromsulfaleinprobe. Zschr.Inn.Med. 3: 111 (1952).

46. HANUSCH,A., HEUCHEL,G., STEINER,G. — Bromsulfalein-Halbwertzeit. Hepatische und renale Farbstoffelimination. Schweiz.Med.Wschr. 29: 71o (1958).

47. HEEPE,F. — Die Leberfunktionsprüfung in der Sprechstundenpraxis. Dtsch.Med.J. 1o: 596 (1959).

48. HERKEN,H.,STAPENHORST,K. — Die Bromsulfalein-Probe. Ihre Vorzüge und ihre Begrenzung. Dtsch.Arch.Klin.Med.2o2:52 (1955).

49. HOENIG,V., SCHÜCK,O., HOENIGOVA,J. — Die Ausscheidung von Bromsulphalein und seiner Derivate durch die Nieren. Klin.Wschr. 17: 927 (1961).

5o. HOENIG,V., HOENIGOVA,J. — Bromsulphaleinmetabolite im Plasma nach intravenöser Verabreichung von Bromsulphalein. Acta Hepatosplen. 1o: 18 (1963).

51. HOENIG,V. — Klinische Probleme der Chromosekretion. Dissertation Prag 1960 zit.n. 50.

52. JAVITT,N.B., WHEELER,H.O., BAKER,K.J., RAMOS,O.L. — Intrahepatic conjugation of bromsulphalein and glutathione. J.Clin.Invest. 38: 1015 (1959).

53. JAVITT,N.B., WHEELER,H.O., BAKER,K.J., RAMOS,O.L. — The intrahepatic conjugation of sulfobromophthalein and glutathione in the dog. J.Clin.Invest. 39: 1570 (1960).

54. KALLEE,E., LOHSS,F., SEYBOLD,G. — Albuminnachweis in Extrakten von Lebermitochondrien. Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med. 60: 943 (1954).

55. KALLEE,E., OPPERMANN,W. — Bindungsfähigkeit zytoplasmatischer Proteine. Z.Naturforsch. 136: 532 (1958).

56. KALLEE,E. — Dye-binding ability of mitochondrial protein fractions. Arch.Biochem.Biophys.60: 265(1956).

57. KESSEL,M., PEZOLD,F.A. — Der Bromsulphaleintest. Ärztl.Wschr. 43: 956 (1957).

58. KIMBEL,K.H.,WILLENBRINK,J. — Die Wirkung von Choleretica auf die Ausscheidung von Elektrolyten und " gallengängigen " Substanzen durch die Leber. Arch.Exp.Path.Pharmakol. 236: 188 (1959).

59. KNÜCHEL,F. — Zweifarbstofftest bei schwerem Leberschaden. Med.Welt 39: 2004 (1963).

60. KONITZER,K., BAETGEN,G., ENDELL,E. — Zur Funktionsprüfung der Leber mit Bromsulfalein I. Zschr.Inn.Med. 24: 981 (1958).

61. KONITZER,K. — Zur Funktionsprüfung der Leber mit Bromsulfalein II. Zschr.Inn.Med. 14: 1 (1959).

62. KRAUTWALD,A.,BEYERMANN,M., WENDLER,J. — Der Wert der Bromsulfalein-Clearance für die Beurteilung von Leberkrankheiten im Vergleich zu den Ergebnissen der Elektrophorese, der Serumeisen- und Prothrombinbestimmungen. Münch.Med.Wschr. 101: 2057(1959).

63. KREBS u. WITTGENSTEIN — Z.ges.exp.Med. 49: 615 (1926) Zit.n. HERMS,H. Ein kleiner Kommentar zum Zweifarbstofftest. Laboratoriumsblätter 2: 52 (1957).

64. KREBS,J.S., BRAUER,R.W. Metabolism of sulfobromophthalein sodium (BSP) in the rat. Amer.J.Physiol. 194: 37 (1958).

65. KUEHNE,P., KOERTKE,P., BILLION,H. Statistische Bewertung der Brauchbarkeit der Harnausscheidung von J^{131} - markiertem Jodipamid als Leberfunktionstest. (Mit einem Beitrag zur relativen Effektivität verschiedener Leberproben). Klin.Wschr. 616 (1957).

66. LANDES,G., KUMMER,P. Hämodynamische und chemische Leberfunktionsprüfung mittels kombinierter Radiogold- und Bromsulfalein-Clearance. Münsch.Med.Wschr. 4o: 1525 (1958).

67. LAVERS,G.D., COLE,W.H., KEETON,R.W., GEPHARDT,C., DYNIEWITCZ,J.M.,WARREN,H. Bromsulfalein-Clearance. J.Labor.Clin.Med. 34: 965 (1949).

68. MANDEMA,E., FRAITURE,W.H., NIEWEG,H.O., ARENDS,A. Familial chronic idiopathic jaundice (Dubin-Sprinz-Disease) with a note on bromsulphalein-metabolism in this disease. Amer.J.Med. 1: 42 (196o).

69. MATEER,J.G., BALTZ,J.J., STEELE,H.H., BROUWER,St.W., COLVERT,J.R. Chronic subclinical impairment of the liver. (Early evaluation of certain liver function tests.) J.Amer.Med.Assoc.133: 9o9 (1947).

7o. MATEER,J.G., BALTZ,J.J., COMMANDURES,P.D.,STEELE,H.H. BROUWER,St.W. Studies on liverfunction and blood proteins in allergic individuals. Gastroenterology 12: 959 (1949).

71. MCDONALD,D. Practical and clinical test for liver reserve. Surg. etc. 69: 7o (1939).

72. MENDELOFF,A.J.,KRAMER,P., INGELFINGER,F.J.,BRADLEY,S. Studies with bromsulfalein II: Factors altering its disappearance from the blood after a single intravenous injektion. Gastroenterology 13: 222 (1949).

73. MENA,I., KIVEL,R., MAHONEY,P.,MELLINKOFF,S., BENNET,L. A method for increasing sensivity of the rose bengal J^{131} liver function test with the use of bromsulphalein. J.Lab.Clin.Med. 54: 167 (1959).

74. MORET,B.E. Untersuchungen über das Verhalten der Bromsulphaleinausscheidung der Leber nach intravenöser Injektion von kolloidalem Kupfer. (Zugleich ein Beitrag zum Problem der RES - Blockierung). Inaug.Diss.Freie Universität Berlin 1955.

75. MOSES,C.,CRITCHFIELD,F.H., THOMAS,T.B.
The importance of the rate of dye removal in the bromsulphalein test of liverfunction.
J.Labor.Clin.Med. 33: 448 (1948).

76. NARDI,G.L., PALAZZI,H.U., LEVY,M.L.
Liver blood flow in man. Studies utilizing radioactive colloid.
Gastroenterology 3: 295 (1959).

77. NEUMAYR,A., PARZER,O., VETTER,H.
Zur Problematik der Bromsulphalein-Clearance als Leberfunktionsprüfung.
Dtsch.Med.Wschr. 26: 1o39 (1954).

78. NORCROSS,J.W., WHITE,R.M., BRADLEY,R.F.
The bromsulphalein liver function test with special reference to renal excretion.
Amer.J.Med.Sc. 221: 137 (1951).

79. OPPENHEIM,M.,ESSELIER,A., ROSENMUND,H.
Kombinierte Leberfunktionsprüfungen mit besonderer Berücksichtigung der Bromsulphaleinprobe.
Gastroenterologica 1: 18 (1951).

8o. PANTHEN,H., RUPPEL,W.
Der Bromsulphalein-Test in der Leberfunktionsdiagnostik.
Münch.Med.Wschr. 96: 7o6 (1954).

81. PEZOLD,F.A.
Über die Bindung von Phenoltetrabromphthaleindinatriumsulfonat an Humanserum im Hinblick auf den " Bromsulphaleintest ". (Papierelektrophoretische Untersuchungen).
Z.exper.Med. 121: 6oo (1953).

82. PEZOLD,F.A., KESSEL,M.
Der Bromsulphaleintest in der Leberdiagnostik. Untersuchungen zur Methodik, Bewertung und klinischen Brauchbarkeit.
Dtsch.Arch.Klin.Med.2o4:518 (1957).

83. PHILP,J., GRODSKY,G.M., CARBONE,J.V.
Mercaptide conjugation in the uptake and sekretion of BSP.
Amer.J.Physiol. 2oo: 545 (1961).

84. PILLER,M., SCHMIDT,R.
Klinisch experimentelle Untersuchungen zur Bromsulphalein-Clearance.
Gastroenterologia 98: 129 (1962).

85. PILLER,M.
Eiweissbindung und Verteilung von Bromsulphalein im Organismus.
Schweiz.Med.Wschr.3o:1o34 (1963).

86. PLOETNER,H., KUEHN,H.A., WIRSCHING,W.
Die quantitative Bestimmung der renalen Bromsulphaleinausscheidung als Leberfunktionsprobe.
Dtsch.Med.Wschr. 83: 2o51 (1958).

87. POPPER,H., FRANKLIN,M., STEIGMANN,E., KOZOLL,D.D. Relation between structural and functional alterations of the liver. J.Labor.Clin.Med.Amer. 32: 318 (1947).

88. RIESS,G., SCHOEN,H. Untersuchungen zur Auswertung des Bromsulphalein-Tests. Ärztl.Forsch. 14: 245 (1960).

89. ROSENTHAL,S.M., WHITE,E.C. Clinical application of bromsulphaleintest for hepatic function. J.Amer.Med.Ass. 84: 1112 (1925).

90. ROWILLER,C. Les canalicules biliaires.Etude au microscope electronique. Acta anat. (Basel) 26: 94 (1956).

91. SCHELLONG,F. Funktionsprüfung der Leber oder des reticuloendothelialen Systems mit Farbstoffen. Med.Klin.II: 1711 (1926).

92. SCHERB,J.,KIRSCHNER,M., ARIAS,J. Studies of hepatic excretory funktion. The effect of 17 -ethyl-19-nortestosterone on sulfobromophthalein sodium (BSP) metabolism in man J.Clin.Invest. 42: 404 (1963).

93. SCHNEIDER,I.A. Über die Bestimmung der zirkulierenden Blutmenge mit Geigy-Blau unter besonderer Berücksichtigung der Schwundverhältnisse des Farbstoffs. Zschr.Inn.Med. 5: 124 (1950).

94. SCHRAGEL,F. Klinische Erfahrungen über den Wert der Bromsulphaleinprobe für die Differentialdiagnose, Verlauf und Prognose von Lebererkrankungen. Wien.Med.Wschr. 106: 918 (1956).

95. SCHUBERT,R. Können nichtnierenfähige Stoffe durch Bindung an künstliche nierenfähige Kolloide über die Nieren zur Ausscheidung gebracht werden? I. Versuche mit Trypanrot M bei intravenöser Kolloidgabe. Z.Klin.Med. 145: 608 (1949).

96. SELIGSON,I., MARINO,J. DODSON,E. Determination of sulfobromothalein in Serum. Clin.Chem.Med. 3: 638 (1957).

97. SPIESS,R., TRAUER, W. Kritisches zum Bromsulphaleintest. Wien.Klin.Wschr. 68: 174 (1956).

98. STRUBELT,O., TILLIG,K., WOLF,F. Über die pharmakologische Beeinflussung der J^{131} -Bengalrot Clearance der Rattenleber. Med.Exp. 9: 341 (1963)

99. SUEDHOF,H., KUHLMANN,H., KAPINSKI,B.
Zur praktischen Durchführung des Bromthaleintests.
Med.Welt 1o: 533 (1963).

1oo. TAPLIN,G.V., MEREDITH,O., KADE,H.
The radioactive (J^{131}- tagged) rose bengal uptake-excretion test for liver function using external gamma ray scintillation counting techniques.
J.Lab.Clin.Med. 45: 665 (1955).

1o1. TICHY,I.
Die Auswertung der BSP-Clearance nach einmaliger intravenöser Injektion mit Hilfe des Zweifarbstofftests.
Klin.Wschr. 41: 33 (1963).

1o2. TILLING,W.
Der Caroli-Test und seine klinische Brauchbarkeit.
Med.Klin. 58: 1365 (1963).

1o3. TUMEN,H.J., COHEN,E.M.
The validity of laboratory evidence in the diagnosis of the sequence of acute hepatitis.
Gastroenterologie 12: 42 (1949).

1o4. TURA,S.,PIERAGNOLI,E., DALMONTE,P.R.,CAMPANACCI,D.
Quantitative Bestimmung der Leberfunktion und der Cholestase.
Acta hepat.splenolog.1: 1 (1964).

1o5. VOEGTLIN,W.L., BROZ,W.R., MOSS,M.H.
"Liver function in chronic alcoholic patients ".
I. Incidence of liver disease as indicated by laboratory methods and suggest screening procedure.
Gastroenterologie 12: 184 (1949).

1o6. VOGT,D., STEHR, K., HAID,D.
Altersabhängige Unterschiede der Bromsulfophthalein-Ausscheidung beim Kinde.
Dtsch.Med.Wschr. 85: 1719 (196o).

1o7. WENDLER,H.
Erfahrungen mit dem Bromsulfaleintest in der Kinderheilkunde.
Oesterr.Zschr.Kinderhk.
211: 29 (1957).

1o8. WERNER,A.Y., HORWATH,S.M.
Measurement of hepatic blood flow in dog by bromsulphalein method.
J.Laborat.Clin.Med.31:433 (1952).

1o9. WERNZE,H., SCHMIDT,H.
Über die Ausscheidung von Bromsulphalein in die Galle bei Lebergesunden und akuter Hepatitis.
Klin.Wschr. 17: 924 (1961).

11o. WERNZE,H., BRAUN,H., GABOR,M.
Über die hepatische Farbstoffexkretion bei verändertem Bromsulphthalein-Metabolismus nach Röntgenbestrahlung.
Klin.Wschr. 23: 122o (1962).

111. WHEELER,H.O., EPSTEIN,R.M., ROBINSON,R.R., SNELL,E.S. — Hepatic storage and excretion of sulfobromophthalein sodium in the dog. J.Clin.Invest. 39: 236 (196o).

112. WHEELER,H.O., MELTZER,J.I., BRADLEY,S.E. — Biliary transport and hepatic storage of sulfobromophthalein sodium in the unaesthetized dog, in normal man and in patients with hepatic disease. J.Clin.Invest. 39: 1131 (196o).

113. WOLLHEIM, E. — Plasmavolumenbestimmung. Dtsch.Med.Wschr. 789 (1951).

114. ZERBST,E. — Methodische Untersuchungen zur Auswertung des Bromsulfaleintests. Medizinische 6: 235 (1959).

115. ZIMMER,V. — Bromsulphalein-Leberfunktionstest. Ärztl.Forsch. 1o: 68 (1956).

116. ZIMMER,V. — Der Zweifarbstofftest. Ärztl.Labor. 2: 285 (1956).

117. ZIMMER,V. — Der Zweifarbstofftest. Eine quantitative Leberfunktionsprobe. Medizinische 49: 1838 (1957).

118. ZIMMER,V. — Inaug.Diss.Humboldt-Universität Berlin (1956).

Nachtrag.

119. SUEDHOF,H., KUHLMANN,H., RIEGEL,P.K. — Zur Methodik und Bewertung des Bromthaleintestes. Med.Welt 2o: 1o75 (1961).

12o. E. Merck AG, Darmstadt — Medizinisch-chemische Untersuchungsmethoden. X. Auflage, S. 167-168.

121. SCHOEN,R., SUEDHOF,H. — Biochemische Befunde in der Differentialdiagnose innerer Krankheiten. S. 41o. Georg Thieme Verlag, Stuttgart.

Lebenslauf

Ich wurde am 18. Mai 1935 als erstes Kind des Pfarrers Hermann Gehann und seiner Ehefrau Eva, geb.Antonius, in Stolpe Kreis Niederbarnim geboren.

Die Volksschule besuchte ich von 1940-1941 in Stolpe und von 1941-1945 in Hohen Neuendorf bei Berlin. Anschliessend kam ich in die Hans Thoma-Oberschule in Berlin-Hermsdorf. Dort legte ich im März 1954 die Reife - prüfung ab.

Im Sommersemester 1954 wurde ich an der Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin immatrikuliert. Dort legte ich im Sommersemester 1956 die Ärztliche Vorprüfung ab und bestand im Wintersemester 1960 das Medizinische Staatsexamen. Während der klinischen Ausbildung studierte ich im Sommermester 1957 in Freiburg i.Br. und im Wintersemester 1957/1958 in Wien. Bis auf diese Unterbrechung war ich bis zum Ende des Wintersemesters 1960 an der Freien Universität Berlin immatrikuliert.

Während der Ausbildung als Medizinalassistentin arbeitete ich auf der Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe im Dominikus-Krankenhaus Hermsdorf, auf der Abteilung für Geburtshilfe im Städtischen Kinderkrankenhaus Wedding, in der I. Medizinischen Klinik des Städtischen Krankenhauses Westend, auf der Chirurgischen Abteilung des Städtischen Humboldt-Krankenhauses in Reinickendorf und in der Universitäts-Kinderklinik der Freien Universität Berlin. Seit der mir am 1.Mai 1960 erteilten Approbation als Ärztin bin ich auf der Inneren Abteilung des Städtischen Behring-Krankenhauses als Assistenzärztin angestellt. Während dieser Zeit konnte ich unter Anleitung von Herrn Professor Dr. P E Z O L D die vorliegende Dissertationsarbeit durchführen. Im Rahmen der internistischen Facharztausbildung arbeite ich zur Zeit in der Röntgen-Abteilung des Städtischen Behring-Krankenhauses.